

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
Faculdade de Odontologia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

**Prevalência de lesões orais e alterações salivares em
pacientes com insuficiência renal crônica em
hemodiálise: Revisão sistemática e metanálise**

Relatório final

Apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, como requisito da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e para graduação no curso de Odontologia da Universidade de Passo Fundo.

Aluna – Vanessa Cardoso dos Santos

Orientador – Prof. Dr. João Paulo De Carli

Co-orientador – Me. Diego José Gambin

Passo Fundo, 28 abril de 2021

Sumário:

1. TÍTULO.....	3
2. EQUIPE EXECUTORA	3
3. RESUMO.....	4
4. PROBLEMA DE PESQUISA	5
5. JUSTIFICATIVA	5
6. OBJETIVOS	6
7. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
8. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
9. RESULTADOS.....	22
10. DISCUSSÃO.....	31
11. CONCLUSÃO.....	38
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO.....	48

PESQUISA

1. TÍTULO

Prevalência de lesões orais e alterações salivares em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: Revisão sistemática e metanálise

2. EQUIPE EXECUTORA

Aluno

Nome: Vanessa Cardoso dos Santos

Matrícula: 164582

Orientador

Nome: Prof. Dr. João Paulo De Carli

Matrícula: 6456

Co-orientador

Nome: Me. Diego José Gambin

Matrícula: 133179

Colaboradores

Acadêmica Keli Adriana Silvestre Casanova (UPF)

Especialista Felipe Colombo Vitali (UFSC)

Especialista Dra. Thais Mageste Duque (UFSC)

Especialista Dra. Micheline Sandini Trentin (UPF)

3. RESUMO

Além de alterações no fluxo e composição salivar, a insuficiência renal crônica (IRC) pode acarretar várias manifestações bucais, as quais são secundárias às manifestações sistêmicas, como: doença periodontal (DP), lesões na mucosa, infecções bucais, entre outras. **Objetivo:** Avaliar quais são as alterações salivares e da mucosa oral mais comuns em indivíduos com insuficiência renal crônica. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, avaliando ensaios clínicos randomizados nas seguintes bases de dados: Proquest, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Lilacs e Pubmed, utilizando-se os termos MeSH e outros. A partir da busca inicial, foram obtidos 6.445 estudos, cujo título e resumo foram analisados por dois revisores independentes, tendo sido incluídos no estudo 15 artigos que analisaram lesões orais e alterações salivares nos pacientes com IRC em tratamento de hemodiálise. **Resultados:** A maioria dos estudos clínicos incluídos eram transversais e todos eram compostos por um grupo de estudo e um grupo controle saudável. A idade média de todos os participantes no grupo de estudo foi de 50,19 anos e no grupo controle foi de 48,95 anos. Em ambos os grupos haviam pessoas tanto do sexo masculino quanto do feminino. As alterações bucais mais encontradas no grupo IRC em relação ao controle foram: xerostomia, hálito urêmico, disgeusia, língua saburrosa, sangramento gengival e palidez da mucosa. A vasão salivar dos pacientes com IRC também foi menor, uma vez que a produção de saliva se mostrou 46,6% menor no grupo teste. O pH salivar no grupo de estudo também foi mais alcalino quando comparado ao grupo controle. Também foram verificadas quantidades maiores de ureia, fosfato, proteína C reativa, proteínas totais e creatinina na saliva dos indivíduos com IRC. **Conclusão:** indivíduos com IRC em hemodiálise são mais propensos a alterações tanto na quantidade como na qualidade da saliva, assim como são detentores de uma maior quantidade de alterações bucais.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, pH salivar, hipossalivação, alterações salivares, xerostomia.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

Os indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC) apresentam alterações significativas em sua saúde sistêmica, incluindo deficiência imunológica, falta de autocuidado, xerostomia e a presença de lesões orais. Tal situação ocorre devido à própria IRC, que acarreta um desequilíbrio da microflora oral e pH salivar. A rotina exaustiva e a grande quantidade de horas de permanência desses pacientes em ambiente hospitalar acabam debilitando ainda mais sua saúde física e psíquica (MANDEL *et al.*, 1989; CASTILLO *et al.*, 2007; CIONCA *et al.*, 2010; QUEIROZ *et al.*, 2013; MAHENDRA *et al.*, 2014; JOAQUIM *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2019; ARWEILER *et al.*, 2020). A diminuição do fluxo salivar nesses indivíduos em decorrência do tratamento hemodialítico e também pelo uso contínuo de medicamentos é um fator importante a ser analisado, uma vez que a saliva é responsável pela manutenção dos tecidos bucais, mastigação, lubrificação, defesa microbiana, gustação, digestão de alguns alimentos e formação do bolo alimentar. Além disso, a saliva também é crucial no processo de remineralização dos dentes, responsável por inibir ou dificultar a instalação da doença cárie (MANDEL *et al.*, 1989; BAYRAKTAR *et al.*, 2002; CHUANG *et al.*, 2005). Diante do exposto, pergunta-se: até que ponto a doença renal crônica e o tratamento de hemodiálise interferem na qualidade e quantidade salivar? E quais as alterações/lesões bucais mais comuns em portadores de doença renal crônica sob hemodiálise?

5. JUSTIFICATIVA

Os indivíduos com IRC têm a perda das funções filtrativas e hormonais do corpo (ROSENBERG *et al.*, 2018). Em decorrência da imunidade fragilizada, a maioria desses indivíduos carrega consigo outras enfermidades, corroborando para o agravamento de sua condição sistêmica (QUEIROZ *et al.*, 2013). Durante o tratamento, muitos indivíduos apresentam o volume e o pH salivar alterados, propiciando o desenvolvimento de outras lesões na cavidade oral. Tais lesões, além de dificultar o tratamento do paciente, agravam ainda mais seu quadro sistêmico,

diminuindo a qualidade de vida e atrasando o processo de recuperação (ALTAMIMI *et al.*, 2018). Portanto, é de suma importância que o cirurgião-dentista conheça quais são as alterações salivares dos indivíduos com IRC e as enfermidades possivelmente presentes na cavidade bucal desses pacientes. Com o maior conhecimento sobre esta população e suas necessidades, é mais fácil prevenir e tratar as possíveis lesões da cavidade bucal e também melhorar a saúde geral destes indivíduos, evitando que os mesmos sejam acometidos por infecções oportunistas relacionadas ao sistema imune.

6. OBJETIVOS

Objetivo geral

Este estudo teve como objetivo geral avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura seguida de metanálise, quais são as lesões orais e as alterações salivares mais comuns em indivíduos com IRC em tratamento de hemodiálise. A hipótese nula é que os portadores de IRC em tratamento por hemodiálise não apresentem diferenças quanto à composição/quantidade salivar ou quanto à prevalência de lesões orais, quando comparados a indivíduos controles saudáveis.

Objetivos específicos

Esse estudo teve por objetivos específicos:

- Verificar na literatura quais são as lesões orais mais prevalentes nos indivíduos com IRC em hemodiálise.
- Buscar na literatura se os pacientes com IRC apresentam alterações do pH, fluxo e composição salivar, analisando se as mesmas interferem nas condições de saúde bucal de tais indivíduos.
- Correlacionar, a partir da literatura científica, o pH, fluxo e composição salivar de indivíduos em hemodiálise com a presença de lesões na cavidade oral.

7. REVISÃO DE LITERATURA

Insuficiência renal crônica

A IRC é um processo que ocorre de forma lenta, gradual e progressiva. A mesma dá-se quando o rim sofre algum agravo persistente por mais de três meses. De modo geral, a IRC é caracterizada como a anormalidade da estrutura dos rins e/ou perda das funções filtrativas dos mesmos, provocando a perda definitiva das suas funções (JONES *et al.*, 2015). Em decorrência disso, os indivíduos podem desenvolver hipertensão, anemia, ossos fracos, nutrição prejudicada, afecções nervosas, derrame e distúrbios neurológicos. Além disso, pessoas com IRC apresentam imunidade deficiente contra bactérias e vírus (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S, 2002; KITAMURA *et al.*, 2019).

Estima-se que a IRC apresente uma prevalência mundial de 11% a 13% entre adultos (HILL *et al.*, 2016). Nos Estados Unidos, afere-se que aproximadamente 11% da população possui IRC em algum estágio de evolução (Third National Health and Nutrition Examination Survey). Na China continental, a prevalência de IRC é relatada em 10,8% (LIU, 2013). Já no Brasil, a prevalência é de aproximadamente 9% (BARRETO *et al.*, 2016). No momento atual, entre 30 e 50% dos casos de insuficiência renal crônica terminal, em países industrializados, são devidos a diabetes e hipertensão arterial (KITAMURA *et al.*, 2019).

A insuficiência renal crônica é classificada em 5 estágios: (1) Afecções renais com taxa de filtração glomerular (TFG) normal; (2) Afecções renais com leve redução na TFG; (3) Redução moderada da TFG; (4) Redução grave da TFG; (5) Falência renal. O valor da TFG indica ao médico o nível da função renal. À medida que a insuficiência renal progride, o número da TFG diminui (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S, 2002).

As duas primordiais causas da insuficiência renal crônica são: diabetes e pressão sanguínea alta. Outros fatores como: albuminúria, glomerulonefrite, causas genéticas, malformações, lúpus, anormalidades no sedimento urinário, distúrbios eletrolíticos, história de transplante renal e diminuição da taxa de filtração glomerular, são considerados condições para a instalação da doença (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S, 2002; KIRSZTAJN *et al.*, 2014).

A maior parte dos sintomas aparecem quando o indivíduo já está com a doença em um estado avançado. Os principais são: cansaço, falta de concentração, inapetência, insônia, câibras à noite, pés e tornozelo inchados, edema ao redor dos olhos, pele seca e irritada e ânsia de urinar frequente, especialmente à noite (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S, 2002).

A IRC é uma barreira de saúde, pois tem um impacto negativo no prognóstico e na qualidade de vida dos portadores. Uma pesquisa feita em Curitiba – Paraná concluiu que a IRC interfere de forma negativa no *status* ocupacional, desempenho sexual, função física e saúde mental dos indivíduos. Em decorrência disso, a prolongação no ambiente hospitalar em conjunto com as manifestações clínicas da IRC, fazem com que a rotina do tratamento seja fatigante e estressante para essas pessoas, diminuindo a qualidade de vida destas (OLIVEIRA *et al.*, 2016; KITAMURA *et al.*, 2019).

Além disso, é corriqueiro que pessoas com IRC possuam depressão. A gravidade dos fenômenos de depressão após o início do tratamento de hemodiálise diminuem a taxa de sobrevivência desses indivíduos, aumentando em 2,7 vezes o risco de morte (CHILCOT *et al.*, 2011).

Estudos acatam que os indivíduos que são atendidos em unidades de atenção primária com boa estrutura e agilidade no processo de atendimento tem melhores resultados clínicos (BAYLISS *et al.*, 2011; PAULA *et al.*, 2016). Porém, no Brasil, a maioria dos serviços prestados é precária e a maior parte dos profissionais não recebem qualificação adequada para prestar atendimento aos portadores da IRC (PAULA *et al.*, 2016).

Muitos pesquisas também tem associado a IRC e a hemodiálise com a perda das funções auditivas dos portadores. Um estudo feito com 80 indivíduos submetidos a hemodiálise atestou um agravo na função auditiva de 53,75% das orelhas. Esse prejuízo auditivo em sua maioria foi em sujeitos submetidos a um período ≥ 2 anos de hemodiálise (COSTA *et al.*, 2017).

Os indivíduos com IRC enfrentam complicações como perda energética e proteica (MARTIN-CABEZAS *et al.*, 2016). Intervenções alimentares focadas na restrição do consumo de nutrientes como proteínas, sódio e fósforo têm sido associadas a melhores resultados na IRC. As proteínas provenientes de fontes

vegetais, em comparação com as de fontes animais, podem ter um impacto menos desastroso nos fatores de risco metabólico na IRC. Além disso, o suprimento de frutas e vegetais para reduzir a carga de ácido na dieta de indivíduos com IRC hipertensiva pode levar a reduções nos marcadores de lesão renal, assim melhorando a qualidade de vida dos mesmos (BENERJEE *et al.*, 2016).

Uma revisão buscou dados históricos e emergentes sobre o papel da dieta na progressão da IRC, com ênfase nos padrões alimentares estabelecidos como benéficos para diminuir o risco de doenças cardiovasculares. Intervenções alimentares focadas na redução do consumo de nutrientes como proteínas, sódio e fósforo foram associadas a melhores resultados na IRC. Os padrões alimentares associados a resultados favoráveis da IRC foram: dieta das abordagens dietéticas para parar a hipertensão (DASH) e a dieta mediterrânea. A dieta DASH é um tratamento reconhecido para hipertensão, doenças cardíacas e pedras nos rins. É um padrão alimentar rico em frutas e legumes, laticínios com pouca gordura, grãos integrais, peixe, aves, feijão, sementes e nozes; é pobre em sódio, açúcares, doces, gorduras e carnes vermelhas. A dieta mediterrânea tem recebido atenção por melhorar o risco cardiovascular em estudos observacionais e ensaios randomizados. Este padrão Mediterrâneo é caracterizado por: alta ingestão de vegetais, legumes, frutas, nozes, cereais e azeite; moderada ingestão de peixes e laticínios; baixa ingestão de gorduras saturadas, carnes e aves; e uma ingestão regular mas moderada de vinho durante as refeições. Ademias, estudos descobriram que o fornecimento de frutas e vegetais para reduzir a carga de ácido na dieta entre indivíduos com IRC hipertensiva pode levar a reduções nos marcadores de lesão renal. Portanto, padrões alimentares saudáveis devem ser incentivados em pacientes com IRC (BENERJEE *et al.*, 2016).

Um estudo transversal feito na unidade de dialise da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna no sul da Bahia avaliou 63 voluntários com IRC. O objetivo era conhecer o perfil dos pacientes renais crônicos residentes em Itabuna. A equipe de pesquisa elaborou um formulário para a coleta dos dados, contendo questões sobre aspectos socioeconômicos, de tratamento e causa de base da IRC. Variáveis relativas à doença e ao tratamento, as causas base da IRC foram estratificadas por sexo. Da análise do tempo de tratamento foi extraída a média, intervalos mínimo e máximo e estratificada em intervalos de 1 ano. Dos 63 indivíduos portadores de IRC

investigados, (63,5%) eram do sexo masculino, com média de idade de 49,8 (18-73) anos. Com relação à etiologia da IRC, apenas (68,9%) tinham registro da causa base no prontuário. Observou-se que: (22,2%) indivíduos apresentavam Hipertensão Arterial Sistêmica; (20,9%) de etiologia desconhecida, (15,9%) Diabetes *Mellitus*, (3,2%) Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes *Mellitus*, (3,2 %) doença autoimune, (1,6%) glomerulonefrite e (1,6%) rins policísticos. No tempo de tratamento hemodialítico, a média foi de 4,7 anos (variando de 1 a 13 anos) e 23,9% dos casos tinham de um a dois anos de tratamento. Observou-se predomínio da cor branca (52,3%). Com relação ao grau de escolaridade foi identificado que a maior parte dos participantes da pesquisa possuía ensino fundamental incompleto (34,9%), o que pode interferir no entendimento e conhecimento sobre a sua patologia e seu tratamento. No que se refere à causa de base da IRC, as patologias que prevaleceram foram Hipertensão Arterial Sistêmica (14,3% em mulheres e 87,7% homens), seguidas da etiologia desconhecida (53,4% mulheres e 46,6% homens) e Diabetes *Mellitus* (30% mulheres e 70% homens). Portanto, é de suma importância conhecer o perfil da clientela atendida para o planejamento de cuidados visando uma assistência de qualidade (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Fluxo, função e composição salivar em pacientes com insuficiência renal crônica

A saliva é um fluido oral valioso e fundamental para a preservação e manutenção da saúde bucal. Entretanto, recebe pouca atenção até que a quantidade ou qualidade diminua (HUMPHREY E WILLIAMSON, 2001). O pH normal da saliva é de 6 a 7, o que significa que é ligeiramente ácido. O fluxo normal para saliva não estimulada é qualquer coisa acima de 0,1 mL / min e o pH salivar pode variar de 5,3 (baixo fluxo) a 7,8 (pico de fluxo) (EDGAR, 1990).

Ademais, a saliva atua como um anticorpo para antígenos bacterianos e trabalha para agregar ou agrupar bactérias, inibindo assim a ligação bacteriana aos tecidos do hospedeiro. Além disso, as glândulas salivares secretam fluido contendo agentes imunológicos e não imunológicos para a proteção dos dentes e superfícies mucosas. O conteúdo imunológico da saliva inclui: IgA, IgG e IgM. O conteúdo salivar não imunológico são: proteínas, mucinas, peptídeos e enzimas. Aliás, a IgA -

embora ativa nas superfícies mucosas - também atua neutralizando vírus (DOWD, 1999).

O fluxo salivar insuficiente resulta em 3 efeitos gerais: (1) redução da preparação do bolo alimentar, (2) redução do paladar e (3) aumento da suscetibilidade das estruturas orais à doença (MANDEL *et al.*, 1989).

A xerostomia pode ser encontrada em indivíduos com IRC, em decorrência da restrição de fluidos e efeitos colaterais da terapia medicamentosa (uso constante de diuréticos) (PORTER *et al.*, 2004).

Um estudo analítico descritivo teve o propósito de avaliar os efeitos da hemodiálise na taxa de fluxo salivar, pH e composição bioquímica antes e após a conclusão de uma sessão de hemodiálise. Trinta participantes com insuficiência renal, submetidos à hemodiálise foram selecionados. A saliva total não estimulada foi coletada por método de cuspir antes e depois de uma sessão de hemodiálise. Segundo os resultados, a hemodiálise teve um efeito estimulante agudo na taxa de fluxo salivar. O pH médio da saliva total mostrou-se sem alterações significativas antes e depois da hemodiálise. Por fim, este estudo mostra que a hemodiálise tem efeitos agudos significativos na secreção salivar e na composição bioquímica da saliva. (KHANUM *et al.*, 2017).

Insuficiência renal crônica associada a lesões bucais

Estomatites são processos inflamatórios que acometem a cavidade oral e a orofaringe. As lesões inflamatórias podem ter diversas etiologias, como: infecciosas, auto-imunes, traumáticas, neoplásicas e reações medicamentosas (NEVILLE *et al.*, 2009).

O reflexo de condições patológicas sistêmicas na cavidade bucal é cada vez mais pesquisado em função do enfoque multidisciplinar que ultimamente está sendo mais abordado (YAMASHITA *et al.*, 2013).

As dermatoses constituem uma área de grande interesse científico-odontológico, visto que as lesões orais podem preceder os sinais cutâneos por longos períodos, sendo, às vezes, os únicos sinais presentes da doença (CASTRO *et al.*, 1997; GALVÃO *et al.*, 2004).

O líquen plano é uma das doenças dermatológicas com mais manifestações na cavidade oral (decorrente da associação entre drogas diuréticas e β -bloqueadores) seguido da leucoplasia pilosa (secundária a drogas imunossupressoras) (CASTRO *et al.*, 1997; GALVÃO *et al.*, 2004; PROCTOR *et al.*, 2005; SOUSA *et al.*, 2005; SOUSA *et al.*, 2008). Ademais, máculas e nódulos também foram observados em 14% dos pacientes em hemodiálise (KLASSEN & KRASKO, 2002).

A candidíase pseudomembranosa pode começar pela exposição do indivíduo a antibióticos de amplo espectro ou pela diminuição da capacidade imune (NEVILLE *et al.*, 2009). A adesão da *Candida albicans* aos tecidos bucais é facilitada pelo nível de glicose salivar alterado (DARWAZEH *et al.*, 1990) e pela diminuição do fluxo salivar de portadores de Diabetes *Mellitus* (BREMENKAMP *et al.*, 2011). Consequentemente, portadores de IRC são mais propensos a ter candidíase, uma vez que o diabetes *mellitus* é também fator primordial para causa da insuficiência renal crônica (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S, 2002; KIRSZTAJN *et al.*, 2012).

A presença de lesões herpéticas também pode ser comum em indivíduos com IRC, uma vez que a prevalência de lesões pelo vírus herpes simples em hospedeiros imunocomprometidos é significativa. Na ausência de uma função imunológica apropriada, o herpes recorrente pode persistir e se disseminar, até que a infecção seja tratada com drogas antirretrovirais (NEVILLE *et al.*, 2009).

Uma revisão de literatura verificou se a doença periodontal reflete na saúde oral, no tratamento periodontal, na qualidade de vida e na sobrevida de indivíduos submetidos à hemodiálise. Esse estudo atestou que as doenças periodontais afetam na inflamação, na resposta imune e no estado nutricional de indivíduos em hemodiálise. De fato, a gravidade da doença periodontal foi significativamente associada aos níveis séricos da proteína C-reativa, albumina e uma variedade de minerais. Além disso, citosinas e moléculas relacionadas à inflamação, tais como interleucina (IL-6 e IL-8), fator de necrose tumoral (TNF- α) e pentraxina (PTX-3) foram influenciadas por condições periodontais. Com isso, a hemodiálise agrava as condições orais via perturbação das características salivares, como a taxa de fluxo e pH em sujeitos expostos a terapia (MYATA *et al.*, 2019).

Em um estudo com 97 indivíduos em hemodiálise no Hospital de Bhimavaram, (Andhra Pradesh, Índia) com o objetivo de relacionar IRC em diabéticos com manifestações orais e problemas dentários. Foram avaliados

indivíduos de ambos os gêneros, com mais de 6 meses de tratamento. Os dados demográficos foram coletados através de prontuários médicos e exames laboratoriais, além de avaliação de alterações de pH salivar (não estimulado, usando tiras de medição de pH), exame clínico odontológico por meio de índice de CPO-D, avaliação de anomalias dentárias (relacionada a estomatologia: xerostomia, paladar, saburra lingual, equimoses, ulcerações, halitose, e sensação de queimadura oral) e alterações em estrutura de esmalte e traumatismo dentário. Tal estudo obteve como principais resultados: (90%) alteração no paladar, (68,1%) xerostomia, (31,9%) petéquias mucosal e (10%) não foi encontrado hipoplasia de esmalte. No índice de CPO-D indivíduos diabéticos obtiveram uma média de 7,14 e os não-diabéticos 7,77. O pH salivar foi de 7,14 no grupo não diabético e 7,02 no grupo diabético. Além disso, a halitose foi predominante em ambos grupos. Com isso, os resultados desse estudo afirmam que indivíduos em hemodiálise tem grandes riscos de desenvolver doença periodontal, grande potencial para cárie e xerostomia, e pH salivar inadequado para indivíduos diabéticos (SWAPNA *et al.*, 2013).

Em um estudo com a finalidade de verificar a relação das alterações na cavidade bucal (periodontite e manifestações resultante de má saúde oral) em indivíduos com IRC foi verificado um aumento da morbimortalidade. São consequências sistêmicas: inflamação, infecções, perda de energia proteica e complicações ateroscleróticas. Assim, a falta de saúde oral em indivíduos com IRC pode apresentar problemas a longo prazo e muitas vezes esse fator é negligenciado. A literatura científica demonstra que há uma maior taxa de dentes cariados, perdidos e restaurados, presença de perda de inserção e lesões periapicais em indivíduos com IRC. O estudo ainda reforça que a idade avançada, comorbidades comuns (diabetes, medicamentos concomitantes e um estado de disfunção imunológica) podem aumentar o risco de consequências para doença periodontal e outras patologias orais (AKAR *et al.*, 2011).

Um estudo avaliou 154 voluntários de ambos os sexos com IRC em hemodiálise ou em diálise peritoneal ambulatorial contínua. O objetivo era verificar as condições bucais dos indivíduos com IRC, determinar a influência do tempo de hemodiálise e do metabolismo ósseo sobre a prevalência e gravidade das alterações encontradas. Os sujeitos foram recrutados no Centro de Preparação para Transplante de Rim do Hospital Universitário Onofre Lopes (Rio Grande do Norte, Brasil). Os

mesmos tinham idade superior a 18 anos e não haviam recebido tratamento odontológico nos últimos 6 meses. Para cada voluntário foi coletado: dados demográficos; dados sobre a causa da IRC; tipo, duração e local da diálise; medicamentos utilizados; resultados de testes bioquímicos de rotina; frequência de escovação; uso de fio dental; presença de sabor amargo na boca; xerostomia; uso de dentaduras e data da última visita ao Cirurgião-Dentista. Foi avaliado a presença de alterações nos tecidos moles da boca, como candidíase e petéquias. Os dentes foram examinados quanto à presença de desgaste, erosão, abrasão, mobilidade, manchas e hipoplasia. A prevalência de cárie foi analisada pelo índice de CPO-D. A higiene bucal foi avaliada pelo índice simplificado de higiene bucal (OHI-S). Radiografias panorâmicas foram tiradas de todos os voluntários para identificar fontes de infecção, presença de cálculo e alterações ósseas. Parâmetros bioquímicos de rotina obtidos nos centros de diálise, incluindo paratormônio, cálcio, fósforo e pré e pós-diálise, foram usados para avaliar a correlação entre o metabolismo ósseo e mineral. Para a determinação do efeito da duração da diálise no CPO-D, OHI-S, PSR, alterações ósseas radiográficas, cálculo dentário, produto cálcio x fósforo e paratormônio, os sujeitos foram divididos em dois grupos: grupo 1 consistindo de pessoas em diálise para <5 anos, e grupo 2 consistindo de pessoas em diálise por > 5 anos. Hipertensão (43,50%) foi a causa mais comum de IRC, seguida por glomerulonefrite crônica não especificada (9,74%). A hemodiálise foi o tipo de diálise mais frequente (92,2%) e (61%) participantes com IRC iniciaram o tratamento pelo menos cinco anos antes. Participantes desdentados (10,4%) e (38,3%) utilizavam algum tipo de prótese. Hábitos de higiene bucal: (53,9%) escovavam os dentes três vezes ao dia e (24,7%) usavam fio dental regularmente. Uso de outras drogas: anti-hipertensivos (55,8%), hipoglicemiantes (5,8%), antiulcerosos (14,3%) e ansiolíticos (5,2%). O achado clínico oral mais frequente foi a língua revestida (31,2%). Outras alterações nas partes moles foram: petéquias (8,5%), candidíase (2,6%), estomatite nicotínica (1,3%), hemangioma (1,3%), fibroma (1,3%), hiperplasia fibrosa (1,3%) e queilite actínica (0,6%). Xerostomia foi relatada por (42,9%) e alteração de sabor em (37%). Atrito foi o problema dentário mais comum (48,5%). Abrasão (23,2%), mobilidade dentária (15,2%) e bruxismo (13,6%). As alterações radiográficas: cálculo dentário (70,8%), cárie dentária (62,3%), perda óssea horizontal (62,3%), perda óssea vertical (39,6%), raízes residuais (29,9%), dentes perdidos (85,1%) e dentes impactados (19,5%). Na análise das condições de higiene bucal nos

indivíduos dentados mostrou uma higiene deficiente (36,8%) e o índice médio no CPO-D (17,52). Petéquias foram observadas em (16,4%) e halitose (37%). A duração da diálise não foi associada a más condições bucais. Portanto, os resultados indicam a necessidade de cuidados de saúde bucal nesses sujeitos como parte importante do protocolo de preparação para transplante renal (QUEIROZ *et al.*, 2013).

8. MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo e registro

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura, registrada na plataforma de Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) com o número de identificação CRD42021237144, e conduzida de acordo com as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Metanálise (PRISMA) (LIBERATI *et al.*, 2009; MOHER *et al.*, 2009; HUTTON *et al.*, 2015).

Questão focada

Nessa revisão sistemática, a seguinte pergunta foi abordada:

- Quais são as lesões orais e as alterações salivares mais prevalentes em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise?

Crítérios de eleição

Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

Crítérios de inclusão

I. Estudos clínicos randomizados que verificassem a presença de lesões orais e que avaliassem a composição, pH e fluxo salivar de indivíduos adultos com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise;

II. Estudos clínicos randomizados comparando lesões orais e características salivares em pacientes com insuficiência renal crônica e um grupo controle;

Critérios de exclusão

- I. Revisões narrativas ou sistemáticas, metanálises, comentários, editoriais, cartas ao editor, protocolos de estudo, relatos de casos ou séries de casos;
- II. Estudos em indivíduos menores de 18 anos;
- III. Estudos que não possuíssem grupo controle saudável;
- IV. Falta de coerência nos estudos pesquisados, com metodologia duvidosa e de difícil compreensão;
- V. Estudos que não apresentaram análise estatística dos achados clínicos;
- VI. Estudos em que os pacientes não possuíssem IRC e não estivessem em tratamento hemodialítico;
- VII. Estudos que não investigassem a associação entre IRC, lesões orais e alterações salivares;
- VIII. Estudos publicados no alfabeto latino (romano) e chinês.

Estratégia de busca:

A estratégia de busca individual foi elaborada através das bases de dados eletrônicas: Proquest, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Lilacs e Pubmed. As buscas foram feitas de novembro de 2020 até dezembro de 2020 por meio de dois revisores independentes (V.C.S. e D.J.G.), usando termos MeSH e outras palavras-chave (Tabela 1). Foi realizada a busca em artigos sem distinção de ano e idioma. Para a busca, foi realizado um teste de concordância Kappa (índice 0,90) dos pesquisadores quanto à adequação dos estudos para seleção dos critérios de inclusão e exclusão.

A sigla PICOS foi introduzida para definir os critérios de elegibilidade: População: adultos com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise; Intervenção: alterações orais, medição de fluxo e determinação da composição salivar; Controle: indivíduos sem insuficiência renal crônica; Resultado: lesões orais e alterações salivares qualitativas ou quantitativas em pessoas com insuficiência renal crônica em hemodiálise; e Desenho do Estudo: ensaios clínicos, estudos transversais de caso-controle e estudos de coorte. A questão focada abordada foi:

“Qual a prevalência de lesões orais e alterações salivares em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise?”.

Tabela 1 - Estratégia de busca:

Proquest	Search: ALL(“Xerostomia” OR “Xerostomias” OR “Hyposalivation” OR “Hyposalivations” OR “sjogren syndrome” OR “sicca syndrome” OR “salivary gland stones” OR “Mouth Dryness” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases” OR “Mouth” OR “Mouth Disease”) AND ALL(“Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “Hydrogen Ion” OR “Hydrogen Ion Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “pH”) AND ALL(“CDK” OR “hemodialyses” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “chronic kidney failure” OR “renal insufficiencies” OR “chronic renal failure” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation” OR “renal transplantations” OR “failure” OR “kidney failure” OR “renal failures” OR “kidney failures” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies” OR “kidney insufficiency” OR “renal failure”) AND ALL(“Manifestation” OR “Oral Manifestations” OR “Oral Manifestation” OR “Oral” OR “buccal mucosa” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa” OR “Oral” OR “oral mucosa”)	116
Embase	Search: TS=(‘Xerostomia’ OR ‘Xerostomias’ OR ‘Hyposalivation’ OR ‘Hyposalivations’ OR ‘sjogren syndrome’ OR ‘sicca syndrome’ OR ‘salivary gland stones’ OR ‘Mouth Dryness’ OR ‘Dryness’ OR ‘Mouth’ OR ‘Disease’ OR ‘mouth diseases’ OR ‘Mouth’ OR ‘Mouth Disease’) AND TS=(‘Concentration’ OR ‘Hydrogen Ion Concentrations’ OR ‘Hydrogen Ion’ OR ‘Hydrogen Ion Concentration’ OR ‘Hydrogen Ion Concentrations’ OR ‘pH’) AND TS=(‘CDK’ OR ‘hemodialyses’ OR ‘HD’ OR ‘chronic kidney disease’ OR ‘chronic kidney failure’ OR ‘renal insufficiencies’ OR ‘chronic renal failure’ OR ‘renal dialysis’ OR ‘renal hemodialysis’ OR ‘renal transplantation’ OR ‘renal transplantations’ OR ‘failure’ OR ‘kidney failure’ OR ‘renal failures’ OR ‘kidney failures’ OR ‘kidney’ OR ‘kidney insufficiencies’ OR ‘kidney insufficiency’ OR ‘renal failure’) AND TS=(‘Manifestation’ OR ‘Oral Manifestations’ OR ‘Oral Manifestation’ OR ‘Oral’ OR ‘buccal mucosa’ OR ‘Mucosa’ OR ‘mouth mucosa’ OR ‘Oral’ OR ‘oral mucosa’)	1.520
Scopus	Search: TITLE-ABS-KEY(“Xerostomia” OR “Xerostomias” OR “Hyposalivation” OR “Hyposalivations” OR “sjogren syndrome” OR “sicca syndrome” OR “salivary gland stones” OR “Mouth Dryness” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth	2.305

	diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease") AND TITLE-ABS-KEY("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH") AND TITLE-ABS-KEY("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure") AND TITLE-ABS-KEY("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa")	
Cochrane library	Search: ("Xerostomia" OR "Xerostomias" OR "Hyposalivation" OR "Hyposalivations" OR "sjogren syndrome" OR "sicca syndrome" OR "salivary gland stones" OR "Mouth Dryness" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease"):ti,ab,kw AND ("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH"):ti,ab,kw AND ("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure"):ti,ab,kw AND ("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa"):ti,ab,kw	2.330
Web of Science	Search: TS=("Xerostomia" OR "Xerostomias" OR "Hyposalivation" OR "Hyposalivations" OR "sjogren syndrome" OR "sicca syndrome" OR "salivary gland stones" OR "Mouth Dryness" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease") AND TS=("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH") AND TS=("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency"	1.101

	OR “renal failure”) AND TS=(“Manifestation” OR “Oral Manifestations” OR “Oral Manifestation” OR “Oral” OR “buccal mucosa” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa” OR “Oral” OR “oral mucosa”) AND DOCUMENT TYPES: (Article)	
Lilacs	Search: Tw=(“Xerostomia” OR “Xerostomias” OR “Hyposalivation” OR “Hyposalivations” OR “sjogren syndrome” OR “sicca syndrome” OR “salivary gland stones” OR “Mouth Dryness” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases” OR “Mouth” OR “Mouth Disease”) AND tw=(“Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “Hydrogen Ion” OR “Hydrogen Ion Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “pH”) AND tw=(“CDK” OR “hemodialyses” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “chronic kidney failure” OR “renal insufficiencies” OR “chronic renal failure” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation” OR “renal transplantations” OR “failure” OR “kidney failure” OR “renal failures” OR “kidney failures” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies” OR “kidney insufficiency” OR “renal failure” AND tw=(“Manifestation” OR “Oral Manifestations” OR “Oral Manifestation” OR “Oral” OR “buccal mucosa” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa” OR “Oral” OR “oral mucosa”)	1.225
Pubmed	Search: (“Xerostomia[Mesh Terms]” OR “Xerostomias[Mesh Terms]” OR “Hyposalivation[Mesh Terms]” OR “Hyposalivations[Mesh Terms]” OR “sjogren syndrome[MeSH Terms]” OR “sicca syndrome[MeSH Terms]” OR “Mouth Dryness[Mesh Terms]” OR “salivary gland stones[MeSH Terms]” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases[MeSH Terms]” OR “Mouth” OR “Mouth Disease[Mesh Terms]”) AND (“Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion Concentration[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]” OR “pH”) AND (“CDK” OR “hemodialyses[MeSH Terms]” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “chronic kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal insufficiencies[MeSH Terms]” OR “chronic renal failure[MeSH Terms]” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation[MeSH Terms]” OR “renal transplantations[MeSH Terms]” OR “failure” OR “kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal failures[MeSH Terms]” OR “kidney failures[MeSH Terms]” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies[MeSH Terms]” OR “kidney insufficiency[MeSH Terms]” OR “renal failure[MeSH Terms]” AND (“Manifestation” OR “Oral	1.813

	Manifestations[Mesh Terms]" OR "Oral Manifestation[Mesh Terms]" OR "Oral" OR "buccal mucosa[MeSH Terms]" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa[MeSH Terms]"OR "Oral OR "oral mucosa[MeSH Terms]"	
--	---	--

Seleção dos estudos

Uma estratégia de seleção de estudos foi elaborada em duas fases. Na fase um, foram examinados os títulos e resumos dos estudos por dois pesquisadores independentes (V.C.S. e D.J.G.), verificando quais eram elegíveis. Na fase dois, foi realizada a leitura completa dos estudos pelos mesmos revisores independentes para averiguar se os mesmos estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão. Qualquer desacordo foi resolvido através de uma discussão. Em caso de algum desacordo ou discrepância, um terceiro revisor independente (K.A.S.C) foi consultado para obter um consenso. Em ambas as fases, uma equipe de três especialistas (F. C. V., T. M. D. e M. S.T) verificou todas as informações. Caso permanecesse alguma discordância quanto à elegibilidade, ela era discutida entre a equipe de pesquisa e o coordenador (J. P. C.).

Coleta de dados

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes (V.C.S. e D.J.G.). As variáveis extraídas de cada artigo selecionado incluíram: tipo de estudo, tamanho da amostra, população, detalhes dos parâmetros salivares, gênero, média de idade, presença de lesões e presença ou não de grupo controle. Os dados foram anexados a uma planilha do Excel para armazenar as informações encontradas/ selecionadas.

Análise estatística

Uma análise quantitativa foi realizada através de metanálise de proporção, a fim de analisar a taxa de sucesso, utilizando o MedCalc Statistical software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Para analisar o *odds ratio*, uma

metá-análise foi realizada com Review Manager (RevMan versão 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

A heterogeneidade foi calculada por I^2 , seguindo as Diretrizes Cochrane apropriadas, sendo que um valor maior que 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos (HIGGINS; GREEN, 2011). Assim, aplicou-se o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés (RoB) de estudos individuais foi avaliado usando a Lista de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute específica para estudos quasi-experimentais (não randomizados), coorte e ensaios clínicos randomizados. A avaliação do RoB dos artigos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores (V. C. S. e D. J. G.), as informações foram cruzadas e foi estabelecido um consenso em uma reunião. Em caso de desacordo, um terceiro revisor foi consultado para tomar a decisão final (K.A.S.K.C). Seguindo as diretrizes de Joanna Briggs, as decisões sobre o sistema de pontuação e os pontos de corte foram acordadas por todos os revisores antes da avaliação. Estudos que alcançaram até 49% foram pontuados “sim” e classificados como “alto RoB”; de 50% a 69% como “RoB moderado”; e mais de 70% como “baixo RoB” (TUFANARU *et al.*, 2017; MOOLA *et al.*, 2017).

Avaliação da qualidade da evidência

Os dados extraídos foram avaliados de acordo com o itens do NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. O questionário foi adaptado e estruturado com 14 questões referentes a qualidade de evidência dos artigos selecionados. Assim, os revisores extraíram de forma independente os dados coletados. Dessa forma, foram atribuídos escores para qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados. Por fim, foi adicionado um cálculo a esses escores distribuídos. Para isso, os artigos dentro de cada critério obtiveram um escore avaliado como alto (9-7), moderado(6-4) ou baixo (3-0) para cada estudo.

9. RESULTADOS

Resultados da pesquisa

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 10.410 artigos (1.813 artigos da base de dados Pubmed, 1.225 títulos das bases de dados Scielo e Lilacs, 1.520 artigos da base de dados Embase, 2.330 artigos da base de dados Cochrane, 2.305 títulos da base de dados da Scopus, 1.101 títulos da base de dados da Web of Science e 116 artigos da base de dados Proquest). Após a eliminação independente dos 3.965 artigos duplicados, restaram 6.445 para serem avaliados na fase 1, onde a seleção dos estudos foi feita a partir da leitura de título e resumo. Desta forma, foram considerados para inclusão na fase um, 40 artigos. Durante a fase 2 da seleção, foram aplicados os critérios de elegibilidade, tendo sido selecionados 15 artigos para serem incluídos na revisão após sua leitura completa. O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na Figura 1.

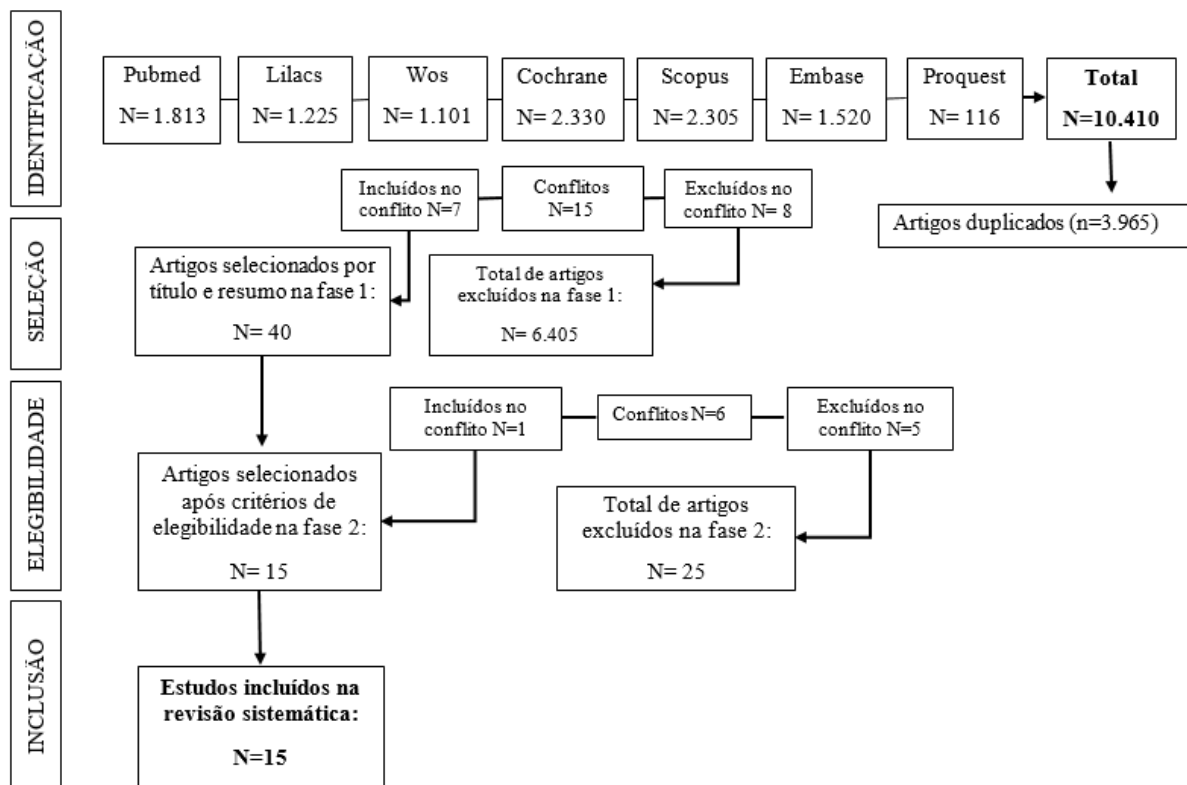


Figura 1 - Fluxograma da estratégia de pesquisa.

A estratégia de busca (Tabela 1) detectou um total de 6.445 artigos com cada palavra-chave usada.

Após aplicados os critérios de seleção pelo título e resumo, 32 artigos foram incluídos por ambos os revisores e 15 artigos entraram em conflito. Destes 15 artigos em conflito, 7 foram incluídos e 8 foram excluídos por: avaliarem indivíduos menores de 18 anos; artigos sem texto completo; indivíduos sem IRC; indivíduos transplantados; estudos duplicados; estudos de relato de caso; estudos somente de caráter microbiológico e revisões de literatura. Após acordo, foram selecionados no total 40 artigos para leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Exclusão dos Estudos

Após a leitura completa dos 40 estudos incluídos na fase 1, foram excluídos 25 artigos: 2 estudos em que os pacientes não tinham IRC e não estavam em tratamento com hemodiálise; 11 estudos que não possuíam um grupo controle saudável; 4 estudos onde a idade mínima não era respeitada; 1 estudo onde não era investigada a relação da IRC e as alterações salivares; 6 estudos que não eram publicados em inglês ou português; 1 estudo por não apresentar coerência ou por ter uma metodologia duvidosa ou de difícil compreensão (Tabela 2).

Tabela 2 - Estudos excluídos na fase 2 e os motivos da exclusão (n = 40).

Referência	Primeiro autor (Ano)	Razão para exclusão
1.	Anuradha (2015)	Incluído
2.	Assareh (2015)	2
3.	Bayraktar (2002)	3
4.	Bayraktar (2004)	7
5.	Bayraktar (2009)	Incluído
6.	Belazelkovska (2014)	Incluído
7.	Bibi (2018)	1
8.	Block (2013)	1
9.	Bruzda-Zvviech (2018)	2
10.	Chen (2020)	Incluído
11.	Chen (2016)	2

12.	Chuang (2005)	2
13.	De Souza (2005)	2 e 3
14.	Eltas (2012)	2
15.	Epstein (1980)	Incluído
16.	Eraly (2018)	Incluído
17.	Fragoneze (2016)	3
18.	Honarm (2017)	Incluído
19.	Imirzalioglu (2007)	Incluído
20.	Kaushik (2013)	Incluído
21.	Kho (1999)	3
22.	Khozeymeh (2016)	Incluído
23.	Kumar (2020)	3
24.	Marinoski (2019)	Incluído
25.	Nandan (2005)	7
26.	NCT (2018)	7
27.	Nylund (2015)	2 e 8
28.	Oh (2019)	5
29.	Pallos (2015)	Incluído
30.	Pereira-Lopes (2019)	2
31.	Pham (2018)	Incluído
32.	Popovska (2013)	7
33.	Rezaei (2018)	Incluído
34.	Rumiantsev (2013)	7
35.	Schmalz (2017)	2
36.	Shetty (2018)	Incluído
37.	Swapna (2018)	2
38.	Temilola (2019)	2
39.	Thorman (2010)	8
40.	Vesterinen (2007)	7

(1) Estudos em que pacientes não possuem IRC e não fazem tratamento hemodialítico; (2) Estudos que não possuem grupo controle saudável. (3) Pacientes menores de 18 anos; (4) Revisões, relatos de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências, pesquisas de

laboratório; (5) Estudos que não investigam a associação entre IRC e doenças da saliva; (6) Estudos não publicados no alfabeto latino (romano) e chinês; (7) Texto completo não encontrado; (8) Análise estatística inadequada para o estudo proposto.

Estudos incluídos

O estudo incluiu 15 artigos contendo pesquisa clínica de pacientes diagnosticados com IRC e tratados com hemodiálise, juntamente com um grupo controle saudável. O estudo mais antigo foi do ano de 2007 e o mais recente foi do ano de 2020. A idade média de todos os participantes no grupo de estudo foi de 50,19 anos e no grupo controle foi de 48,95 anos. Em ambos os grupos havia pessoas tanto do sexo masculino quanto do feminino. Os países onde as pesquisas foram feitas são: Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, EUA, Irã, Sérvia, Brasil e Vietnã. Os estudos avaliaram alterações salivares, como: Vasão salivar, pH salivar, capacidade tampão, ureia, proteínas totais, amônia, albumina, sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6, creatinina, IgA, IgG, óxido nítrico, proteína C reativa. Também foi verificado nos indivíduos dos estudos a presença de alterações bucais e de lesões, como: palidez da mucosa, xerostomia, sangramento gengival, disgeusia, hálito uremico, petéquias e esquimoses, língua saburrosa, língua ardente, aumento gengival, ulcera oral, lesões vermelhas, ceratose de mancha branca, lesões pigmentadas, defeitos de mucosa, lesões brancas, lesões potencialmente malignas e estomatite urêmica. Uma descrição detalhada de cada estudo é fornecida nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Dados observacionais dos estudos.

Autor/Ano	MÉTODOLOGIA	
	Alterações salivares	Alterações de mucosa bucal
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015	Vasão.	ND
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009	Vasão e pH.	ND
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014	Vasão e pH.	Odor urêmico, disgeusia, xerostomia, língua ardente, lábios secos e fissurados, língua saburrosa, queilite angular, mucosa pálida, petéquias/esquimoses, estomatite urêmica.

CHEN <i>et al.</i> , 2020	pH, ureia e amônia.	ND
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980	Vasão, ureia, proteína total, albumina, sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato.	ND
ERALY <i>et al.</i> , 2018	Vasão e pH.	ND
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017	Vasão, pH, ureia, cálcio.	Xerostomia, disgeusia, sangramento gengival, halitose, mucosa pálida.
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007	Vasão, pH, cálcio, fosfato.	ND
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013	ND	Xerostomia, disgeusia, mau-hálito, ardência na língua, aumento gengival, petéquias/equimoses, sangramento gengival, saburra lingual, ulcera oral, lesões potencialmente malignas, estomatite urêmica.
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016	Interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa.	ND
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019	Vasão, pH, ureia, creatinina, proteína total.	Mucosa pálida, lesões vermelhas, petéquias/equimoses, lesões brancas, lesões pigmentadas, defeitos na mucosa, ceratose de placa, língua saburrosa, língua ardente, disgeusia, xerostomia, hálito urêmico.
PALLOS <i>et al.</i> , 2015	Ureia, creatinina, albumina, igA, igG, oxido nitroso, proteína C reativa, pH, proteína total.	ND
PHAM <i>et al.</i> , 2017	pH, vasão, creatina, ureia.	ND
REZAEI <i>et al.</i> , 2018	Oxido nitroso	ND
SHETTY <i>et al.</i> , 2018	pH, vasão salivar.	ND
TOTAL	Vasão, pH e ureia.	Xerostomia, disgeusia, odor urêmico.

Legenda: ND: não descrito; pH: potencial hidroeônico.

Tabela 4 - Características epidemiológicas das amostras estudadas nos artigos incluídos e *design* das pesquisas.

Autor/Ano	Local do estudo, país/estado.	Design de estudo	(n) participantes			Sexo n (%)		Idade média (anos)	
			Estudo	Controle	Total	Estudo	Controle	Estudo	Controle
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015	Índia, Telangana.	Estudo clínico transversal controlado	24	50	74	ND	ND	ND	ND
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009	Turquia, Istambul.	Estudo clínico transversal controlado	100	111	211	M=56(56) F=44(44)	M=46(41,4) F=65(58,6)	46 ± 14	45 ± 18
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014	Macedônia do Norte, Skopje.	Estudo clínico transversal controlado	30	20	50	ND	ND	46 ± 14	ND
CHEN <i>et al.</i> , 2020	China, Taiwan.	Estudo clínico longitudinal controlado	48	24	72	M=21(56,7) F=27(43,3)	M=7(29,2) F=17(70,8)	58 ± 19	44 ± 9,75
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980	EUA, Nova York.	Estudo clínico transversal controlado	9	9	18	M=9(100)	ND	ND	ND
ERALY <i>et al.</i> , 2018	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	60	20	80	ND	ND	ND	ND
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017	Iran, Zahedan.	Estudo clínico transversal controlado	30	30	60	M=21(70) F=9(30)	M=21(70) F=9(30)	38,17 ± 16,88	40,30 ± 18,34
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007	Turquia, Ankara.	Estudo clínico transversal controlado	G1=22 G2=21	G1=22 G2=21	86	G1=(10F+12M) G2=(9F+12M)	G1=(10F+12M) G2=(10F+11M)	49,40 ± 11,95	48,4 ± 6,22 38,23 ± 5,02
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	100	25	125	M=61(61) F=39(39)	ND	44,3 ± 8,03 44,62 ± 7,53	ND
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016	Iran, Isfahan.	Estudo clínico transversal controlado	20	20	40	M=18(72) F=7(28)	M=16(64) F=9(36)	54,92 ± 13,60	54,20 ± 12,67
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019	Sérvia, Novi Sad.	Estudo clínico transversal controlado	25	25	50	ND	ND	ND	ND
PALLOS <i>et al.</i> , 2015	Brasil, São Paulo.	Estudo clínico transversal controlado	38	47	85	ND	ND	51,42 ± 12,22	54,76 ± 11,40

PHAM <i>et al.</i> , 2017	Vietnam, Ho Chi Minh.	Estudo clínico transversal controlado	43	109	152	ND	ND	ND	ND
REZAEI <i>et al.</i> , 2018	Iran, Kermanshah.	Estudo clínico transversal controlado	30	30	60	M=18(60) F=12(40)	M=18(60) F=12(40)	58,13±9,61	60,77±7,9
SHETTY <i>et al.</i> , 2018	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	60	20	80	ND	ND	ND	ND
Total	Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, EUA, Iran, Sérvia, Brasil, Vietnam	Estudo clínico transversal controlado	600	563	1.163			50,19	48,95

Legenda: ND não descrito; M masculino; F feminino.

Risco de viés nos estudos incluídos e força da evidência

O risco de viés está resumido na Tabela 5. A avaliação da certeza das conclusões e da força das evidências foi desenvolvida calculando-se o número de estudos que destacaram a presença de um determinado número de alterações orais e salivares. Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Quinze artigos atenderam a, pelo menos, 8 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam a pelo menos 50% dos itens avaliados (Tabela 5).

Descrição dos resultados da metáanálise

As alterações bucais mais encontradas no grupo IRC, seguidas de sua prevalência, foram: palidez da mucosa (33,29%), xerostomia (46,36%), sangramento gengival (23,66%), disgeusia (39,58%), hálito urêmico (41,29%), petéquias e equimoses (16,58%), língua saburrosa (25,24%), língua ardente (14%), aumento gengival (10%), úlcera oral (2%), lesões vermelhas (16%), ceratose de mancha branca (8%), lesões pigmentadas (4%), defeitos de mucosa (4%), lesões brancas (8%), lesões potencialmente malignas (3%) e estomatite urêmica (2%). Uma descrição mais detalhada desses resultados é feita na Tabela 6.

Já em relação ao controle, os resultados foram: palidez da mucosa (4%), xerostomia (13,3%), disgeusia (9,19%), hálito urêmico (20%), petéquias e equimoses (8%), língua saburrosa (16%), língua ardente (4%) e lesões vermelhas (8%). Não houve presença de outras alterações bucais no grupo saudável. Uma descrição mais detalhada desses resultados é realizada na Tabela 7.

Tabela 5: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool para Observational Cohort and Cross-Sectional Studies:

PERGUNTA	ANURADHA <i>et al.</i> , 2015	BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009	BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014	CHEN <i>et al.</i> , 2020	EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980	ERALY <i>et al.</i> , 2018	HONARMAND <i>et al.</i> , 2017	IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007	KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013	KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016	MARINOSK <i>et al.</i> , 2019	PALLOS <i>et al.</i> , 2015	PHAM <i>et al.</i> , 2017	REZAEI <i>et al.</i> , 2018	SHETTY <i>et al.</i> , 2018	TOTAL
1. Pergunta de pesquisa.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
2. População do estudo.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
3. Taxa de participantes de pessoas elegíveis.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
4. Critérios de elegibilidade.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
5. Tamanho da amostra.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	2
6. Avaliação de exposição.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
7. Prazo.	NA	NA	NA	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
8. Níveis de exposição.	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	NA	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Sim	5
9. Medidas de exposição.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
10. Avaliação de exposição repetida.	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
11. Medidas de resultados.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
12. Assessores cegando.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
13. Taxa de acompanhamento.	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
14. Análises estatísticas.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
TOTAL	8	8	9	12	8	9	8	9	8	8	9	9	8	8	9	

Legenda: CD: Não é possível determinar; NA: Não aplicável.

Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Oito artigos atenderam a 8 itens, seis artigos atenderam a 9 itens e um atendeu a 12 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam a pelo menos 50% dos itens avaliados.

Tabela 6 - Resultados detalhados da metanálise em relação às lesões bucais do grupo com IRC.

Metanálise (número de casos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Alterações orais (IRC)					
▪ <i>Palidez da mucosa</i> (n=2)	18	55	33.29% (20.09-49.76%)	32% (NE)	NE
▪ <i>Xerostomia</i> (n=3)	69	155	46.36% (35.72-57.35%)	37% (0-80%)	1.24-98.35%
▪ <i>Sangramento gengival</i> (n=2)	30	130	23.66% (17.15-31.69)	0% (NE)	NE
▪ <i>Disgeusia</i> (n=3)	59	150	39.58% (32.13-47.55%)	0% (0-72%)	7.39-84.33%
▪ <i>Hálito uremico</i> (n=3)	65	155	41.29% (28.32-55.59%)	56% (0-87%)	0.14-99.71%
▪ <i>Petéquiias e equimoses</i> (n=2)	20	125	16.58% (10.40-25.40%)	9% (NE)	NE
▪ <i>Língua saburrosa</i> (n=2)	31	125	25.24% (18.44-33.51%)	0% (NE)	NE
▪ <i>Língua ardente</i> (n=1)*	14	100	14% (NR)	NR	NR
▪ <i>Aumento gengival</i> (n=1)*	10	100	10% (NR)	NR	NR
▪ <i>Úlcera oral</i> (n=1)*	2	100	2% (NR)	NR	NR
▪ <i>Lesões vermelhas</i> (n=1)*	4	25	16% (NR)	NR	NR
▪ <i>Ceratose de mancha branca</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
▪ <i>Lesões pigmentadas</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
▪ <i>Defeitos de mucosa</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
▪ <i>Lesões brancas</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
▪ <i>Lesões potencialmente malignas</i> (n=1)*	3	100	3% (NR)	NR	NR
▪ <i>Estomatite urêmica</i> (n=1)*	2	100	2% (NR)	NR	NR

Legenda: *(n=1) apenas um estudo; NR: não reportado; NE: não estimado.

Tabela 7 - Resultados detalhados da metanálise das lesões orais do grupo controle.

Meta-análise (número de casos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Alterações orais (controle)					
▪ <i>Palidez da mucosa</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
▪ <i>Xerostomia</i> (n=1)*	4	30	13,3% (NR)	NR	NR
▪ <i>Disgeusia</i> (n=2)	4	55	9.19% (3.87-20.29%)	0% (0-72%)	NE
▪ <i>Hálito urêmico</i> (n=1)*	6	30	20% (NR)	NR	NR
▪ <i>Petéquias e equimoses</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
▪ <i>Língua saburrosa</i> (n=1)*	4	25	16% (NR)	NR	NR
▪ <i>Língua ardente</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
▪ <i>Lesões vermelhas</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR

Legenda: *(n=1): apenas um estudo; NR: não reportado; NE: não estimado; Controle: indivíduos sistemicamente saudáveis.

O pH salivar no grupo de estudo também foi mais alcalino quando comparado ao grupo controle. A média dos grupos de estudo e controle foi respectivamente de (7.52) e (6.98) (Tabela 8). A vasão salivar dos pacientes com IRC foi, em média, de (0,72 mL/min). Já o grupo sistemicamente saudável obteve uma vasão média de (1,33 mL/min), cerca de 46,6% maior que a grupo de estudo (Tabela 9).

Tabela 8 - Média de pH salivar do grupo IRC *versus* controle

Autor/ano	N total	Grupo IRC	Grupo controle
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015	74	NR	NR
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009	211	8,12	7,16
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014	50	6,91	6,78
CHEN <i>et al.</i> , 2020	72	7,8	7
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980	18	NR	NR
ERALY <i>et al.</i> , 2018	80	7,01	6,65
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017	60	8,41	7,01
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007	86	7,94	7,6
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013	125	7,26	6,92
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016	40	NR	NR
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019	50	6,88	6,52
PALLOS <i>et al.</i> , 2015	85	7,76	8,22
PHAM <i>et al.</i> , 2017	152	7,8	7
REZAEI <i>et al.</i> , 2018	60	NR	NR
SHETTY <i>et al.</i> , 2018	80	6,83	6
Média		7,52	6,98

Legenda: IRC: insuficiência renal crônica; Controle: sistemicamente saudáveis; NR: não reportado; pH: potencial hidrogeniônico.

Tabela 9 - Média de vasão salivar do grupo IRC *versus* controle.

Autor/ano	N total	Grupo IRC (mL/min)	Grupo controle mL/min
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015	74	0,41	0,68
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009	211	0,7	1,64
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014	50	0,31	0,54
CHEN <i>et al.</i> , 2020	72	0,59	1,9
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980	18	NR	NR
ERALY <i>et al.</i> , 2018	80	0,35	0,72
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017	60	1,02	1,46
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007	86	1,63	2,44
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013	125	0,48	1,42
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016	40	NR	NR
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019	50	0,3	0,51
PALLOS <i>et al.</i> , 2015	85	NR	NR
PHAM <i>et al.</i> , 2017	152	1,25	1,54
REZAEI <i>et al.</i> , 2018	60	NR	NR
SHETTY <i>et al.</i> , 2018	80	0,87	1,8
Média	1.243	0.72	1.33

Legenda: IRC: insuficiência renal crônica; Controle: sistemicamente saudáveis; NR: não reportado; n: número de estudos incluídos; mg: miligramas; mL: mililitros.

Foram notadas poucas diferenças na composição salivar do grupo de estudo. Os achados no grupo IRC foram: sódio (0,0005 mg/mL), potássio (0,0019 mg/mL), cálcio (0,0134 mg/mL), fosfato (0,27 mg/mL), interleucina-6 ($1,25 \times 10^{(-8)}$ mg/mL), fator de necrose tumoral ($9,09 \times 10^{(-9)}$ mg/mL), ureia (0,96 mg/mL), proteínas totais (1,75 mg/mL), cloreto (0,0012 mg/mL), albumina (0,025 mg/mL), creatinina (0,008 mg/mL) e proteína C reativa (0,55 mg/mL). No grupo sistemicamente saudável os valores foram: sódio (0,001 mg/mL), potássio (0,0015 mg/mL), cálcio (0,019 mg/mL), fosfato (0,14 mg/mL), interleucina-6 ($2,68 \times 10^{(-9)}$ mg/mL), fator de necrose tumoral ($3,62 \times 10^{(-9)}$ mg/mL), ureia (0,33 mg/mL), proteínas totais (1,23 mg/mL), cloreto (0,0013 mg/mL), albumina (0,017 mg/mL), creatinina (0,0005 mg/mL) e proteína C reativa (0,2 mg/mL), como está descrito na Tabela 10. Também foram verificadas quantidades maiores de IgG e IgA nos pacientes com IRC.

Tabela 10 - Média detalhada dos resultados encontrados na composição salivar dos indivíduos com IRC e sistemicamente saudáveis.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Indivíduos com IRC		Indivíduos sistemicamente saudáveis	
	Total	Média (mg/mL)	Total	Média (mg/mL)
<i>Sódio</i> (n=1)*	9	0,0005	9	0,001
<i>Potássio</i> (n=1)*	9	0,0019	9	0,0015
<i>Cálcio</i> (n=3)	82	0,013	82	0,019
<i>Fosfato</i> (n=2)	52	0,27	52	0,14
<i>Interleuina 6</i> (n=1)*	20	$1,25 \times 10^{(-8)}$	20	$2,68 \times 10^{(-9)}$
<i>Fator de necrose tumoral</i> (n=1)*	20	$9,09 \times 10^{(-9)}$	20	$3,62 \times 10^{(-9)}$
<i>Ureia</i> (n=4)	146	0,96	197	0,33
<i>Proteínas totais</i> (n=3)	72	1,75	81	1,23
<i>Cloreto</i> (n=1)*	9	0,0012	9	0,0013
<i>Albumina</i> (n=1)*	9	0,025	9	0,017
<i>Creatinina</i> (n=1)*	25	0,008	25	0,0005
<i>Proteína C reativa</i> (n=1)*	25	0,55	25	0,2

Legenda: *(n=1) apenas um estudo; IRC: insuficiência renal crônica; NR: não reportado; n: número de estudos incluídos; mg: miligramas; mL: mililitros.

10. DISCUSSÃO

Após a realização do presente estudo, nota-se que a hipótese nula foi refutada, uma vez que portadores de IRC em tratamento por hemodiálise apresentam diferenças quanto à composição/quantidade salivar, bem como no que diz respeito à prevalência de lesões orais, quando comparados a indivíduos controles saudáveis.

Os países que mais publicaram estudos em relação à pergunta de pesquisa abordada foram: Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, Estados Unidos da América, Irã, Sérvia, Brasil e Vietnã. Porém, isso não significa que nestes países há uma ocorrência maior de indivíduos com IRC. Na verdade este dado demonstra quais são os países que mais investem no diagnóstico e tratamento precoce da IRC, associando-a com a saúde bucal dos indivíduos (CREWS *et al.*, 2019).

A idade média dos participantes com IRC foi de 50,19 anos, demonstrando que essa é uma doença que atinge principalmente pessoas com idade mais avançada. Também foi verificado que essa condição afeta em proporção maior os indivíduos do sexo masculino, como também encontrado nos estudos de PINHO *et al.* (2015) e AGUIAR *et al.* (2020). Entretanto, estudos europeus apontaram uma prevalência maior da IRC em mulheres do que em homens (ZOCCALI *et al.*, 2009; CEPOI *et al.*, 2012). Estudo feito por PICOLLI *et al.* (2017), no estado do Paraná/Brasil também identificou maior prevalência de IRC em indivíduos do sexo feminino. Tais diferenças de resultado entre os estudos quanto ao sexo instigam à reflexão da possibilidade de interferência genética e geográfica na incidência da IRC nas diferentes populações, uma vez que os indivíduos da região sul do Brasil são, em sua maioria, caucasianos e descendentes de colonizadores europeus, reforçando os achados do estudo de ZOCCALI *et al.* (2009). Outros estudos também têm apontado a associação de duas variantes genéticas como influenciadoras da nefropatia em afrodescendentes (KAO *et al.*, 2008; PERALTA *et al.*, 2011). A partir disso, fica evidente a necessidade de um levantamento da incidência da IRC em todas as regiões do país, uma vez que cada região do Brasil é composta por diferentes etnias. Desta forma, poder-se-ia identificar as características das macrorregiões, auxiliando no planejamento de medidas de tratamento e prevenção da IRC, priorizando as peculiaridades de cada local geográfico.

Segundo os resultados obtidos nos estudos avaliados, os indivíduos sistemicamente saudáveis apresentaram uma quantidade muito menor de lesões orais quando comparados ao grupo de pacientes com IRC. Porém, nenhuma lesão mostrou prevalência significativa a ponto de ser considerada uma característica específica dos indivíduos portadores de IRC (lesão patognômica). Ademais, existem poucos estudos comparando a prevalência das alterações bucais nesses pacientes, impedindo que se tenha um conhecimento mais sólido a respeito dos problemas estomatognáticos e das necessidades orais dos mesmos. As lesões orais predominantes nos indivíduos com IRC, segundo os estudos incluídos na pesquisa, foram: palidez da mucosa, xerostomia, sangramento gengival, disgeusia, hálito urêmico e língua saburrosa (BELAZELKOVSKA *et al.*, 2014; HONARMAND *et al.*, 2017; KAUSHIK *et al.*, 2013; MARINOSKI *et al.*, 2019).

A xerostomia é um dos problemas mais comumente apresentados em todos os pacientes pois ela é consequência da hipossalivação, do consumo de medicamentos e também da pouca ingestão de líquidos – este último faz parte das recomendações médicas aos indivíduos com IRC para que os mesmos mantenham um equilíbrio hídrico do organismo (EPSTEIN *et al.*, 1980). Já a palidez da mucosa é retratada na literatura como consequência da condição anêmica e da baixa produção de eritropoietina (uma glicoproteína que controla a produção de células vermelhas do sangue) nos indivíduos com IRC (ANURADHA *et al.*, 2015). O sangramento gengival nesses indivíduos está relacionado com a ocorrência aumentada de gengivite e periodontite. Este sangramento, além de ser consequência de uma higiene bucal ineficiente, também está associado na literatura a uma desregulação do produto cálcio-fosfato sérico, fatores estes que colaboram para a formação de cálculo dentário (CLARK, 1987; ROSSI & GLICK 1996; ANTONIADES *et al.*, 2006). O hálito urêmico presente na maioria dos pacientes é justificado na literatura como uma consequência da presença elevada de ureia na saliva (KHO, 1999).

A vasão salivar média nos indivíduos com IRC foi significativamente mais baixa do que no grupo controle e ficou muito próxima dos valores relatados por estudos anteriores (PEREIRA-LOPES *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2020). Tais resultados justificam os achados referentes à disgeusia e à maior ocorrência de lesões nesses indivíduos, uma vez que a diminuição do fluxo salivar causa redução da preparação do bolo alimentar, redução do paladar e aumento da suscetibilidade das estruturas

orais a doenças, como descrito por MANDEL *et al.* (1989). Por outro lado, nenhum dos estudos incluídos na revisão avaliou a relação dos medicamentos utilizados pelos pacientes e sua ligação com a redução do fluxo salivar como foi feito no estudo de MIGUEL *et al.* (2006), onde a partir da avaliação dos prontuários, foi identificado que cada paciente em hemodiálise fazia uso de pelo menos um medicamento que interferisse de forma negativa na vasão salivar, como anti-hipertensivos e antidepressivos (SREEBNY & SCHWARTZ, 1997). Além disso, os estudos deveriam ter feito a coleta da saliva estimulada e não estimulada, sendo que a maioria dos trabalhos optou apenas por uma ou outra, quando na verdade a análise das duas formas deixaria os dados e as possibilidades de comparação mais completos.

A quantidade de uréia, fosfato, proteínas totais, creatinina e proteína C reativa foi um pouco maior nos pacientes com IRC. Porém, não houve diferença significativa nos demais componentes salivares quando comparados ao grupo controle saudável. Além disso, por existirem poucos estudos que avaliam tais características salivares, é insustentável tratar tais achados como patognomônicos dos indivíduos com IRC (EPSTEIN *et al.*, 1980; HONARMAND *et al.*, 2017; IMIRZALIOGLU *et al.*, 2007; PALLOS *et al.*, 2015; MARINOSKI *et al.*, 2019; PHAM & LE, 2019).

Os valores médios de pH salivar no grupo de estudo também tiveram diferenças quando comparados ao grupo controle. A saliva do grupo de estudo se mostrou mais alcalina, porém, ainda dentro do limite de variação aceitável descrito por EDGAR (1990). A alcalinidade salivar nesses indivíduos é decorrente da maior quantidade de ureia presente na saliva, a qual é degradada e transformada em amônia, conseqüentemente elevando o pH salivar (MIGUEL *et al.*, 2006). Devido à alcalinidade da saliva, diminui a capacidade de deterioração da matéria orgânica presente no meio bucal, favorecendo a formação de tártaro e por conseguinte a presença de doença periodontal, como descrito pela literatura (DAVIDOVICH *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2008). Ademais, a presença da doença periodontal nesses indivíduos aumenta a quantidade de inflamação sistêmica, conseqüentemente elevando os valores de proteína C reativa e interleucinas (CRAIG *et al.*, 2013). A concentração de fosfato na saliva dos portadores de IRC também é mais elevada devido ao baixo fluxo salivar, uma vez que o fosfato é inversamente proporcional à

taxa de fluxo salivar. Além disso, essa fosfatemia muitas vezes pode contribuir para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo em indivíduos em hemodiálise (EPSTEIN *et al.*, 1980)

O pequeno número de estudos odontológicos em portadores de IRC limita a descrição de um padrão das condições orais desses indivíduos, impedindo que se possa traçar uma relação concreta das alterações bucais com o tratamento hemodialítico. Assim, é relevante que se realizem novos estudos clínicos sobre essa população e que se busque conhecer mais quais são as necessidades desses pacientes, uma vez que o número de indivíduos com IRC tem crescido no mundo todo (STAPLES & WONG, 2010; WONG *et al.*, 2012). Também vale lembrar que o cirurgião-dentista tem papel fundamental na prevenção e tratamento de doenças bucais e que a odontologia hospitalar tem se mostrado como uma ciência muito importante para o tratamento de doenças sistêmicas com implicações orais (MORAIS & SILVA, 2015).

11. CONCLUSÃO

Os indivíduos com IRC em hemodiálise são mais propensos a alterações tanto na quantidade como na qualidade da saliva, assim como são detentores de uma maior quantidade de lesões/alterações bucais. Porém, ainda existem poucos estudos referentes a esse tema e não é possível que se chegue a uma conclusão sólida sobre quais as alterações são mais prevalentes e podem ser consideradas características desses indivíduos. Assim, verifica-se a necessidade de mais estudos clínicos em portadores de IRC, por se tratar de uma população pouco explorada dentro do campo odontológico.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, L. K. d.; PRADO, R. R.; GAZZINELLI, A.; MALTA, D. C. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. bras. epidemiol.*, v. 23, n. [sn], p. 1-15, 2020.

ALTAMIMI, A. G.; ALBAKR, S. A.; ALANAZI, T. A.; ALSHAHRANI, F. A.; CHALISSERRY, E. P.; ANIL, S. Prevalence of Periodontitis in Patients Undergoing Hemodialysis: a Case Control Study. *Mater Sociomed*, v. 30, n. 1, p. 58-61, 2018.

ANTONIADES, D. Z.; MARKOPOULOS, A. K.; ANDREADIS, D.; BALASKAS, I. *et al.* Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and endodontics*, v. 101, n. 5, p. 608-613, 2006.

ANURADHA, B. R.; KATTA, S.; KODE, V. S.; PRAVEENA, C.; SATHE, N.; SANDEEP, N.; PENUMARTY, S. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*, v. 19, n. 3, p. 297-301, 2015.

AKAR, H.; AKAR, G. C.; CARRERO, J. J.; STENVINKEL P.; LINDHOLM, B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, n. [sn], p. 218-226, 2011.

ARWEILER, N. B.; MARX, V. K.; LAUGISCH, O.; SCULEAN, A.; AUSCHILL, T. M. Clinical evaluation of a newly developed chairside test to determine periodontal pathogens. *J Periodontol*, v. 91, n. 3, p. 387-395, 2020.

ASSAREH, A. A.; HAYBAR, H.; MALEKZADEH, H.; YAZDANPANA, L.; BOZORGMANESH, M. No Relationship between Serum and Salivary β 2-Microglobulin Levels in A Sample of Adult Diabetic Men with Chronic Kidney Disease without Renal Replacement Therapy. *Cell J*, v. 16, n. 2, p. 179-186, 2014.

BARRETO, S. M.; LADEIRA, R. M.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; LOPES, A. A.; BENSEÑOR, I. M.; CHOR, D.; GRIEP, R. H.; VIDIGAL, P. G.; RIBEIRO, A. L. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J. Epidemiol. Community Health*. v. 70, n. [sn], p. 380-389, 2016.

BANERJEE, T.; LIU, Y.; CREWS, D. C. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif*, v. 41, n. [sn], p. 117-122, 2016.

BAYLISS, E. A.; BHARDWAJA, B.; ROSS, C.; BECK, A.; LANESE, D. M. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. v. 6, n. 4, p. 704-710, 2011.

BAYRAKTAR, G.; KAZANCIOGLU, R.; BOZFAKIOGLU, S.; ECDER, T. *et al.* Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. *Nephron*, v. 91, n. 2, p. 210-214, 2002.

BAYRAKTAR, G.; KAZANCIOGLU, R.; BOZFAKIOGLU, S.; YILDIZ, A.; ARK, E. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, v. 62, n. 5, p. 380-383, 2004.

BAYRAKTAR, G.; KURTULUS, I.; KAZANCIOGLU, R.; BAYRAMGURLER, I.; CINTAN, S.; BURAL, C.; BOZFAKIOGLU, S.; ISSEVER, H.; YILDIZ, A. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Perit Dial Int*, v. 29, n. 4, p. 472-479, 2009.

BELAZELKOVSKA, A.; POPOVSKA, M.; SPASOVSKI, G.; MASIN-SPASOVSKA, J.; CEKOVSKA, S.; ATANASOVSKA-STOJANOVSKA, A.; MITIC, K.; RADOJKOVA-NIKOLOVSKA, v. Oral and Salivary Changes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Bantao J*, v. 12, n. 2, p. 97-102, 2014.

BIBI, G.; GREEN, Y.; NAGLER, R. M. Compositional and oxidative analysis in the saliva and serum of predialysis chronic kidney disease patients and end-stage renal failure patients on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial*, v. 12, n. 2, p. 164-170, 2008.

BLOCK, G. A.; PERSKY, M. S.; SHAMBLIN, B. M.; BALTAZAR, M. F.; SINGH, B. SHARMA, A.; PERGOLA, P.; SMITS, G.; COMELLI, M. C. Effect of salivary phosphate-binding chewing gum on serum phosphate in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, v. 123, n. 1-2, p. 93-101, 2013.

BREMENKAMP, R. M.; CARIS, A. R.; JORGE, A. O.; BACK-BRITO G. N.; MOTA, A. J.; BALDUCCI, I. BRIGHENTI, F. L.; KOGA-ITO, C. Y. Prevalence and antifungal resistance profile of *Candida* spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Arch Oral Biol*, v. 56, n. 6, p. 549-555, 2011.

BRUZDA-ZWIECH, A.; SZCZEPAŃSKA, J.; ZWIECH, R. Xerostomia, thirst, sodium gradient and inter-dialytic weight gain in hemodialysis diabetic vs. non-diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 23, n. 4, p. 406-412, 2018.

CASTILLO, A.; MESA, F.; LIE'BANA, J.; GARCÍA-MARTINEZ, O.; RUIZ, S.; GARCÍA-VALDECASAS, J.; O'VALLE, F. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Diseases*, v. 13, n. 2, p. 198-205, 2007.

CASTRO, J. F. L.; CARVALHO, A. E. J. A.; MIGUEL, M. C. C. Doenças dermatológicas que acometem a cavidade oral - parte I. *Rev Fac Odont Univ Fed Pernamb*, v. 8, n. [sn], p. 69-75, 1997.

CEPOI, V.; ONOFRIESCU, M.; SEGALL, L.; COVIC, A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. *Int. urol. nephrol.* v. 44, n. 1, p. 213-220, 2012.

CHEN, W.; LAIHO, S.; VAITTINEN, O.; HALONEN, L. ORTIZ, F.; FORSBLOM, C.; GROOP, P. H.; LEHTO, M.; METSÄLÄ, M. Biochemical pathways of breath ammonia (NH₃) generation in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *J Breath Res*, v. 10, n. 3, p. 1-11, 2016.

CHEN, C. C.; HSIEH, J. C.; CHAO, C. H.; YANG, W. S.; CHENG, H. T.; CHAN, C. K.; LU, C. J.; MENG, H. F.; ZAN, H. W. Correlation between breath ammonia and blood urea nitrogen levels in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Breath Res*, v. 14, n. 3, p. 1-12, 2020.

CHILCOT, J.; DAVENPORT, U.; WELLSTED, D.; FIRTH, J.; FARRINGTON, K. An association between depressive symptoms and survival in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 26, n. 5, p. 1628-1634, 2011.

CHUANG, S. F.; SUNG, J. M.; KUO, S. C.; HUANG, J. J.; LEE, S. Y. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* v. 99, n. 6, p. 689-695, 2005.

CLARK, D. B. Dental findings in patients with chronic renal failure. An overview. *J Can Dent Assoc*, v. 53, n. 10, p. 781-785, 1987.

CIONCA, N.; GIANNOPOULOU, C.; UGOLOTTI, G.; MOMBELLI, A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol*, v. 81, n. 1, p. 15-23, 2010.

CRAIG, R. G.; PERNAT, A. M.; PECOITS-FILHO, R.; LEVIN, N. W.; KOTANKO, P.; Periodontal diseases and systemic inflammation. *Semin Dial.* v. 26, n. 1, p. 23-28, 2013.

CREWS, D. C.; BELLO, A. K.; SAADI, G. 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J. Bras. Nefrol.*, v. 41, n. [sn], p. 1-9, 2019.

COSTA, K. V. T. D.; FERREIRA, S. M. S.; MENEZES, P. L. Deficiência auditiva em pacientes com doença renal crônica: um estudo das diferentes classificações do grau de perda auditiva. *Braz J Otorrinolaringol*, v. 83, n. 5, p. 580-584, 2017.

DARWAZEH, A. M.; LAMEY, P. J.; SAMARANAYAKE, L. P.; MACFARLANE, T. W.; FISHER, B. M.; MACRURY, S. M.; MACCUISH, A. C. The relationship between colonisation, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J Med Microbiol*, v. 33, n. 1, p. 43-49, 1990.

DAVIDOVICH, E.; DAVIDOVITS, M.; EIDELMAN, E.; SCHWARZ, Z. *et al.* Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr Dent*, v. 27, n. 2, p. 98-106, 2005.

Diretrizes da prática clínica da National Kidney Foundation K / DOQI para doença renal crônica: Avaliação, classificação e estratificação. *Sou J Kidney Dis*, p. 1-28, 2002.

DOWD, F. J. Saliva e cárie dentária. *Dent Clin North Am*, v. 43, n. [sn], p. 579-597, 1999.

EDGAR, W. M. Implicações clínicas da saliva: relato de uma reunião de consenso. *Br Dent J*, v. 169, n. [sn], p. 96-98, 1990.

ELTAS, A.; TOZOĞLU, U.; KELEŞ, M.; CANAKCI, V. Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus. *Perit Dial Int*, v. 32, n. 1, p. 81-85, 2012.

ERALY, S. M.; HEGDE, M. N.; SHETTY, P.; BHAT, R.; SHETTY, A. Evaluation Of Salivary Parameters And Oral Health Status In Adult Hemodialysis Patients. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci*, v. 9, n. 4, p. 1468-1475, 2018.

EPSTEIN, S. R.; MANDEL, I.; SCOPP, I. W. Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol*, v. 51, n. 6, p. 336-338, 1980.

GALVÃO, H. C.; FREITAS, R. A.; SILVEIRA, E. J. D.; FARIAS, N. B.; Estudo de lesões orais associadas a doenças dermatológicas. *Rev Bras Patol Oral*, v. 3, n. [sn], p. 81-87, 2004.

HILL, N. R.; FATOBA, S. T.; OKE, J. L.; HIRST, J. A.; O'CALLAGHAN, C. A.; LASSERSON, D. S.; HOBBS, F. D. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 7, p. [sn], 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5. 1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

HUTTON, B.; SALANTI, G.; CALDWELL, D. M.; CHAIMANI, A.; SCHIMID, C. H.; CAMERON, C.; IOANNIDIS, J. P.; STRAUS, S.; THORLUND, K.; JANSEN, J.P.; MULROW, C.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; GOTZSCHE, P. C.; DICKERSIN, K.; BOUTRON, I.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, v. 162, n. 11, p. 777-778, 2015.

HONARMAND, M.; FARHAD-MOLLASHAHI, L.; NAKHAEI, A.; SARGOLZAI, F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *J Clin Exp Dent*, v. 9, n. 2, p. 207-210, 2017.

HUMPHREY, S. P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, v. 85, n. 2, p. 162-169, 2001.

IMIRZALIOĞLU, P.; ONAY, E. O.; AGCA, E.; OGUS, E. Dental erosion in chronic renal failure. *Clin Oral Investig*, 11, n. 2, p. 175-180, 2007.

JOAQUIM, C. R.; MIRANDA, T. S.; MARINS, L. M.; SILVA, H. D. P.; FERES, M.; FIGUEIREDO, L. C.; DUARTE, P. M. The combined and individual impact of diabetes and smoking on key subgingival periodontal pathogens in patients with chronic periodontitis. *J Periodont Res*, v. 53, n. 3, p. 315-323, 2018.

JONES, D. J.; BUTLER, L. T.; HARRIS, J. P. Latent learning in end stage renal disease (ESRD). *Physiol Behav*. v. 142, n. [sn], p. 42-47, 2015.

KAO, W. H. L.; KLAG, M. J.; MEONI, L. A.; REICH, D.; BERTHIER-SCHAAD, Y.; LI, M.; CORESH, J.; PATTERSON, N.; TANDON, A.; POWE, N. R.; FINK, N. E.; SADLER, J. H.; WEIR, M. R.; ABOUD, H. E.; ADLER, S. G.; DIVERS, J.; IYENGAR, S. K.; FREEDMAN, B. I.; KIMMEL, P. L.; KNOWLER, W. C.; KOHN, O. F.; KRAMP, K.; LEEHEY, D. J.; NICHOLAS, S. B.; PAHL, M. V.; SCHELLING, J. R.; SEDOR, J. R.; THORNLEY-BROWN, D.; WINKLER, C. A.; SMITH, M. W.; PAREKH, R. S.; MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nature genetics*, v. 40, n. 10, p. 1185-1192, 2008.

KAUSHIK, A.; REDDY, S. S.; UMESH, L.; DEVI, B. K.; SANTANA, N.; RAKESH, N.; Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study. *Indian J Nephrol*, v. 23, n. 2, p. 125-129, 2013.

KHO, H. S.; LEE, S. W.; CHUNG, S. C.; KIM, Y. K. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 88, n. 3, p. 316-319, 1999.

KIRSZTAJN, G. M.; FILHO, N. S.; DRAIBE, S. A.; NETTO, M. V. P.; THOMÉ, F. S.; SOUZA, E.; BASTOS, M. G. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol*, v. 36, n. 1 p. 63-73, 2014.

KITAMURA, M.; MOCHIZUKI, Y.; MIYATA, Y.; OBATA, Y.; MITSUNARI, K.; MATSUO, T.; OHBA, K.; MUKAE, H.; YISHIMURA, A.; NISHINO, T.; SAKAI, H. Características patológicas da doença periodontal em pacientes com doença renal crônica e transplante renal. *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 14, p. 1-19, 2019.

KHANUM, N.; MYSORE-SHIVALINGU, M.; BASAPPA, S.; PATIL A.; KANWAR, S. Evaluation of changes in salivary composition in renal failure patients before and after hemodialysis. *J Clin Exp Dent*, v. 9, n. 11, p. 1340-1345, 2017.

KLASSEN J. T. & KRASCO, B. M. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc*, v. 68, n. 1, p. 34-38, 2002.

KHOZEYMEH, F.; MORTAZAVI, M.; KHALIGHINEJAD, N.; KHAVANKHALEghi, M.; ALIKHANI, M. Salivary levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing hemodialysis. *Dent Res J*, v. 13, n. 1, p. 69-73, 2016.

KUMAR, T.; KISHORE, J.; KUMARI, M.; RAI, A.; RAI, S.; JHA, A. Evaluation of salivary flow rate, pH, and buffer capacities in end-stage renal disease patients versus control - A prospective comparative study. *J Family Med Prim Care*, v. 9, n. 6, p. 2985-2989, 2020.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D. G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GÖTZSCHE, P. C. I.; JOHN P. A.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P. J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine*, v. 6, n. 7, p. 1-28, 2009.

LIU, Z. Nephrology in China. *Nat Rev Nephrol*, v. 9, n. [sn], p. 523-528, 2013.

MAHENDRA, J.; MAHENDRA, L.; FELIX, J.; ROMANOS, G. E. Genetic analysis of *Porphyromonas gingivalis* (fimA), *Aggregatibacter actinomycetemcomutans*, and red complex plaque. *Ivestig Clin Dent*, v. 5, n. 3, p. 201-207, 2014.

MANDEL, I. D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*, v. 119, n. 2, p. 298-304, 1989.

MARINOSKI, J.; BOKOR-BRATIC, M.; MITIC, I.; CANKOVIC, M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, v. 102, p. 205-211, 2019.

MARTIN-CABEZAS, R.; SEELAM, N.; PETIT, C.; AGOSSA K.; GAERTNER, S.; TENENBAUM, H.; DAVIDEAU, J. L.; HUCK, O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, v. 180, n. [sn], p. 98-112, 2016.

MIGUEL, L. C. M.; LOCKS, A.; NEUMANN, V. Decrease of the Salivary Flow Rate in Hemodialysis Patients. *J Bras Nefrol*, v. 28, n. 1, p. 20-24, 2006.

MIYATA, Y.; OBATA, Y.; MOCHIZUKI, Y.; KITAMURA, M.; MITSUNARI, K.; MATSUO, T.; OHBA K.; MUKAE H.; NISHINO, T.; YOSHIMURA A.; SAKAI, H. Periodontal disease in patients receiving dialysis. *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 15, p. 1-21, 2019.

MOHER D.; SHAMSEER L.; CLARKE M.; GHERSI D.; LIBERATI A.; PETTICREW M.; SHEKELLE P.; STEWART LA (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* v. 4, n. 1 p. 1, 2015.

MOOLA, S. M. Z.; TUFANARU, C.; AROMATARIS, E.; SEARS, K.; SFETCU, R.; CURRIE, M.; QURESHI, R.; MATTIS, P.; LISY, K.; Mu P-F (2017) Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual.

MORAIS, T. M.; SILVA, A. Fundamentos da odontologia em ambiente hospitalar/UTI. *Elsevier Editora Ltda*, Capítulo. 11, p. 91-92, 2015.

NANDAN, R. K.; SIVAPATHASUNDHARAM, B.; SIVAKUMAR, G. Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients under going haemo dialysis and kidney transplant. *Indian J Dent Res*, v. 16, n. 3, p. 77-82, 2005.

NCT. Effects of Photobiomodulation in Salivary Analysis of Chronic Renal Failure Patients. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647813>, 2018.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. Patologia oral e maxilofacial. 3ª edição, p. 001-941, 2009.

NYLUND, K. M.; MEURMAN, J. H.; HEIKKINEN, A. M.; HONKANEN, E.; VESTERINEN, M.; FURUHOLM, J. O.; TERVAHARTIALA, T.; SORSA, T.; RUOKONEN, H. M. Periodontal Inflammatory Burden and Salivary Matrix Metalloproteinase-8 Concentration Among Patients With Chronic Kidney Disease at the Predialysis Stage. *J Periodontol*, v. 86, n. 11, p. 1212-1220, 2015.

OH, M. Y.; CHO, M.-K. Effects of Gargling with an Aroma Solution on Xerostomia, Halitosis, and Salivary pH in Hemodialysis Patients – A Randomized Controlled Trial. *Open Nurs. J.*, v. 13, n. [sn], p. 1-9, 2019.

OLIVEIRA, A. P. B.; SCHIMIDT, D.B.; AMATNEEKS, T.M.; SANTOS, J. C.; CAVALLET, L. H. R.; MICHEL, R.B. Qualidade de vida em pacientes em hemodiálise e a relação com mortalidade, hospitalizações e baixa adesão ao tratamento. *J. Bras Nefrol*, v. 38, n. 4, p. 411-420, 2016.

OLIVEIRA, C. S.; SILVA, E. C.; FERREIRA, L. W.; SKALINKI, L. M. Perfil dos pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. *Rev baiana enferm*, v. 29, n. 1, p. 42-49, 2015.

PAULA, E. A.; COSTA, M. B.; COLUGNATI, F. A. B.; BASTOS, R. M. R.; VANELLI, C. P.; LEITE, C. C. A.; CAMINHAS, M. S.; PAULA, R. B. Potencialidades da atenção primária à saúde no cuidado à doença renal crônica. *Rev Latino-Am Enfermagem*, v. 24, n. [sn], p. 1-9, 2016.

PALLOS, D.; LEÃO, M. V.; TOGEIRO, F. C.; ALEGRE, L.; RICARDO, L. H.; PEROZINI, C. RUIVO, G. F. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol*, v. 60, n. 12, p. 1784-1788, 2015.

PERALTA, C. A.; KATZ, R.; DEBOER, I.; IX, J.; SARNAK, M.; KRAMER, H.; SISCOVICK, D.; SHEA, S.; SZKLO, M.; SHLIPAK, M. Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, v. 22, n. 7, p. 1327-1334, 2011.

PEREIRA-LOPES, O.; SIMÕES-SILVA, L.; ARAUJO, R.; CORREIA-SOUSA, J.; BRAGA, A. C.; SOARES-SILVA, I.; SAMPAIO-MAIA, B. Influence of dialysis therapies on oral health: a pilot study. *Quintessence Int*, v. 50, n. 3, p. 216-223, 2019.

PHAM, T. A. V.; LE, D. D. Dental condition and salivary characteristics in Vietnamese patients with chronic kidney disease. *Int J Dent Hyg*, v. 17, n. 3, p. 253-260, 2019.

PICOLLI, A. P.; NASCIMENTO, M. M. d.; RIELLA, M. C. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). *J Bras Nefrol*, v. 39, p. 384-390, 2017.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Bras Nefrol*, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015.

POPOVSKA, M.; SPASOVSKI, G.; OROVCANEC, N.; CEKOVSKA, S.; SIMONCEVA, M. BEXETI-ZENDELI, L.; MASIN-SPASOVSKA, E.; ATANASOVSKA-STOJANOVSKA, A.; RADOJKOVA-NIKOLOVSKA, V.; MITIC, K. Oral findings in end-stage renal disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, v. 34, n. 3, p. 85-91, 2013.

PORTER, S. R.; HEGARTY, A.; SCULLY, C. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 97, n. 1, p. 28-46, 2004.

PROCTOR, R.; KUMAR, N.; STEIN, A.; MOLES, D.; PORTER, S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res*, v. 84, n. 3, p. 199-208, 2005.

QUEIROZ, S. M.; AMORIM, A. G.; ANDRADE, A. L. D. L.; NÚÑEZ, M. A. G.; FREITAS, R. A.; GALVÃO, H. C. Influence of dialysis duration and parathyroid hormone on the clinical and radiographic oral conditions of pre-transplant patients with chronic kidney disease. *Braz J Oral Sci*, v. 12, n. 2, p. 125-131, 2013.

REZAEI, F.; MOHHAMADI, R. Comparison of Saliva Nitric Oxide between Chronic Kidney Disease Before and After Dialysis and with Control Group. *Open Dent J*, v. 12, p. 213-218, 2018.

ROSENBERG, M.; KALDA, R.; KASIULEVIC, V.; LEMBER, M. Management of chronic kidney disease in primary health care: position paper of the European Forum for Primary Care. *Quality in Primary Care*, v. 16, n. [sn], p. 279-294, 2008.

ROSSI, S. S.; GLICK, M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc*, v. 127, n. 2, p. 211-219, 1996.

RUMIANTSEV, V. A.; ESAIAN, L. K.; ZIUZKOVA, E. D.; LEONOVA, S. O.; NAMESTNIKOVA, I. V. [Impairment of oral cavity acid-base balance in patients with concomitant somatic diseases]. *Stomatologiya (Mosk)*, v. 92, n. 2, p. 22-26, 2013.

SCHMALZ, G.; SCHIFFERS, N.; SCHWABE, S.; VASKO, R. VASKO, R.; MÜLLER, G. A.; HAAK, R.; MAUSBERG, R. F.; ZIEBOLZ, D. Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *Int Dent J*, v. 67, n. 3, p. 186-193, 2017.

SHETTY, P.; HEGDE, M. N.; ERALY, S. M. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients in an indian population. *J Clin Exp Dent*, v. 10, n. 5, p. 419-424, 2018.

SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol*, v. 74, n. [sn], p. 284-292, 2008.

SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP. *Cienc Odontol Bras*, v. 8, n. [sn], p. 96-100, 2005.

SOUZA, C. R.; LIBÉRIO, S. A.; GUERRA, R. N.; MONTEIRO, S. SILVEIRA, E. J.; PEREIRA, A. L. [Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis]. *Rev Assoc Med Bras*, v. 51, n. 5, p. 285-289, 2005.

SOUZA, C. M.; BRAOSI, A. P. R.; LUCZYSZYN, S. M.; CASAGRANDE, R. W.; PECOITS-FILHO, R.; RIELLA, M. C.; IGNÁCIO, S. A.; TREVILATTO, P. C.; Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease. *Rev Med Chil*, v. 136, n. 6, p. 741-746, 2008.

SREEBNY, L. M.; SCHWARTZ, S. S. A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology*, v. 14, n. 1, p. 33-47, 1997.

STAPLES, A.; WONG, C. Risk factors for progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*, v. 22, n. 2, p. 161-169, 2010.

SWAPNA, L. A.; KOPPOLU, P.; PRINCE, J. Oral health in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, v. 28, n. 5, p. 1099-1105, 2017.

SWAPNA, L. A.; REDDY, R. S.; RAMESH, T.; REDDY, R. L.; VIJAYALAXMI, N.; KARMAKAR, P.; PRADEEP, K. Oral health status in haemodialysis patients. *J Clin Diagn Res*, v. 7, n. 9, p. 2047-2050, 2013.

TEMILOLA, D. O.; BEZUIDENHOUT, K.; ERASMUS, R. T.; STEPHEN, L. DAVIDS, M. R.; HOLMES, H. Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease. v. 20, n. 1, p. 387, 2019.

THORMAN, R.; LUNDAHL, J.; YUCEL-LINDBERG, T.; HYLANDER, B. Inflammatory cytokines in saliva: early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 110, n. 5, p. 597-604, 2010.

TUFANARU, C. M. Z.; AROMATARIS, E.; CAMPBELL, J.; HOPP, L. (2017) Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual

VESTERINEN, M.; RUOKONEN, H.; LEIVO, T.; HONKANEN, A. M.; HONKANEN, E.; KARI, K.; LINDQVIST, C.; MEURMAN, J. H. Oral health and dental treatment of patients with renal disease. *Quintessence Int*, v. 38, n. 3, p. 211-219, 2007.

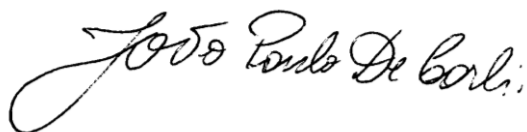
YAMASHITA, J. M.; MOURA-GREC, P. G. d.; CAPELARI, M. M.; SALES-PERES, A.; SALES-PERES, S. H. C. Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 42, n. 3, p. 211-220, 2013.

ZOCCALI, C.; KRAMER, A.; JAGER, K. J. Chronic kidney disease and end-stage renal disease—a review produced to contribute to the report ‘the status of health in the European union: towards a healthier Europe’. *NDT Plus*, v. 3, n. 3, p. 213-224, 2009.

WONG, C. J.; MOXEY-MIMS, M.; JERRY-FLUKER, J.; WARADY, B. A.; FURTH, S. L. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *American journal of kidney disease: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 60, n. 6, p. 1002-1011, 2012.

13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

A Acadêmica se mostrou muito dedicada, comprometida, pontual e competente durante a busca de artigos e redação do trabalho, tendo seguido a rigor o método científico.
NOTA 10,0 (DEZ).



Prof. Dr. João Paulo De Carli

Title:

Prevalence of oral lesions and salivary changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis: A systematic review

Keywords: Identify at least three keywords for your article. If possible use MeSH terms.

Chronic renal failure. Xerostomia. Candidiasis. Saliva, Artificial. Hydrogen-Ion Concentration. Hemodialyses. Oral Manifestations. Systematic Review. Clinical Studies. Clinical Trials, Randomized.

Actual start date/ Anticipated completion date/Search:

From: December, 2020

To: February, 2021

Search: Up to July, 2020

Support: Indicate sources of financial or other support for the review.

None

Sponsor: Provide name for the review funder and/or sponsor if applicable.

Not applicable

Conflict of interest: Can the conclusions of this systematic review reasonably be perceived as producing a potential conflict of interest among authors?

Authors have no conflicts of interest to declare

Authors: Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author.

Authors	Affiliations	E-mail	Contributions (use the legend in the foot note)
1. Vanessa Cardoso dos Santos	University of Passo Fundo (UPF)	vanessacardoso250@gmail.com	1R
2. Diego José Gambin	University of Passo Fundo (UPF)	diegojgambin@gmail.com	2R
3. Keli Adriana Silvestre Casanova	University of Passo Fundo (UPF)	keliicasanova@gmail.com	3R
4. Filipe Colombo Vitali	Federal University of Santa Catarina (UFSC)	filipevitali@hotmail.com	E
5. Thais Mageste Duque	Federal University of Santa Catarina (UFSC)	thaismadu@hotmail.com	E
6. Micheline Sandini Trentin	University of Passo Fundo (UPF)	tmicheline@upf.br	E

7. João Paulo De Carli	University of Passo Fundo (UPF)	joaodecarli@upf.br	C
------------------------	---------------------------------	--------------------	---

1R=First reviewer (Study conceptualization and design/ Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation).

2R=Second Reviewer (Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation).

3R=Third Reviewer (Data analysis).

E=Expert (Study conceptualization and design/ Data analysis).

C=Coordinator (Study conceptualization and design/ Data analysis).

All authors: Review of the manuscript.

Corresponding author	Address/email
Dr. João Paulo De Carli	University of Passo Fundo, Faculty of Dentistry.
Organizational affiliation of the review	Campus I
University of Passo Fundo (UPF)	BR 285, s/n - São José, Passo Fundo - RS, Brazil
Federal University of Santa Catarina (UFSC)	CEP: 99001970 - Telephone: (54) 33168404
	joaodecarli@upf.br

METHODS

Question: If applicable use the PICO acronym as a guide

What is the prevalence of oral lesions and salivary changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis?

PICOs	
Participants	Adults with chronic renal failure undergoing hemodialysis treatment.
Intervention or exposition	Oral changes, flow measurement and determination of salivary composition.
Comparison or control	Individuals without chronic renal failure.
Primary Outcome	Oral lesions and qualitative or quantitative salivary changes in people with chronic renal failure on hemodialysis.
Types of Studies included	Clinical trials, cross-sectional, and cohort studies.

Condition or domain being studied. Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes

Chronic renal failure (CRF) and hemodialysis treatment can affect the oral mucosa and cause qualitative or quantitative changes in saliva, such as: changes in taste, injuries and dry mouth. Xerostomia in these individuals can be caused due to fluid restriction and side effects of drug therapy (constant use of diuretics), consequently, loss of taste. In addition, these changes in taste can also be caused by metabolic disorders, medication use, decreased number of taste buds and changes in the rate and composition of salivary flow. Observational studies have found that individuals with CRF have a higher incidence of stones formation as a result of decreased cleaning action that can be caused by reduced saliva flow production. Therefore, it is important that the clinical has full knowledge of oral and salivary changes in individuals with CRF, since this disease has increased in the population, and is able to serve this public that needs greater care with oral hygiene. Finally, further studies in this area are important, since saliva contains bacterial antigens and works by aggregating or grouping bacteria, thus inhibiting bacterial binding to host tissues. In addition, salivary glands secrete fluid containing immunological and non-immunological agents for the protection of teeth and mucosal surfaces, acting directly in the prevention of opportunistic diseases. Knowledge of salivary conditions in individuals with CRF would be useful and important in supporting the clinical diagnosis and treatment of this pathology.

Eligibility criteria

Inclusion criteria Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

We will include clinical, cohort, cross-sectional and case control studies that investigated flow rate, pH and salivary composition in patients with CRF. No time or language restrictions will apply.

Exclusion criteria:

1. Studies where patients do not have CRF and are not doing hemodialysis treatment;
2. Patients under 18 years;
3. Studies that have no control group.
4. Reviews, case-reports, protocols, short communications, personal opinions, letters, posters, conference abstracts, laboratory research;
5. Studies not investigating the association between CRF and saliva diseases;
6. Studies not published in Latin (Roman) alphabet and Chinese;
7. Full-text not found;
8. Inadequate statistical analysis for the proposed study.

Information sources: Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Databases:

1. (X) PubMed
2. (X) EMBASE

3. LILACS
4. Web of Science
5. Science Direct
6. Scopus
7. Cochrane Do not use Cochrane for observational studies
8. PsycINFO
9. Livivo
10. Other _____

Additional Literature:

1. Google Scholar web search
2. OpenGrey
3. Hand searches of bibliographies from included studies
3. Experts
4. Proquest (Dissertation and Theses)

Search strategy: Present draft of search strategy to be used for PubMed.

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	1,813
#4	Search: “Manifestation” OR “Oral Manifestations[Mesh Terms]” OR “Oral Manifestation[Mesh Terms]” OR “Oral” OR “buccal mucosa[MeSH Terms]” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa[MeSH Terms]”OR “Oral OR “oral mucosa[MeSH Terms]”	27,282

#3	Search: “CDK” OR “hemodialyses[MeSH Terms]” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “chronic kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal insufficiencies[MeSH Terms]” OR “chronic renal failure[MeSH Terms]” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation[MeSH Terms]” OR “renal transplantations[MeSH Terms]” OR “failure” OR “kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal failures[MeSH Terms]” OR “kidney failures[MeSH Terms]” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies[MeSH Terms]” OR “kidney insufficiency[MeSH Terms]” OR “renal failure[MeSH Terms]”	1,911,042
#2	Search: “Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion Concentration[Mesh Terms]” OR “Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]” OR “pH”	1,802,430
#1	Search: “Xerostomia[Mesh Terms]” OR “Xerostomias[Mesh Terms]” OR “Hyposalivation[Mesh Terms]” OR “Hyposalivations[Mesh Terms]” OR “sjogren syndrome[MeSH Terms]” OR “sicca syndrome[MeSH Terms]” OR “Mouth Dryness[Mesh Terms]” OR “salivary gland stones[MeSH Terms]” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases[MeSH Terms]” OR “Mouth” OR “Mouth Disease[Mesh Terms]”	4,936,654

Data management: Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

1. (X) Endnote X7 (Thompson Reuters, Philadelphia, PA)
2. () Refworks
3. () Procite
3. () Mendeley

Selection process: State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)

The included articles will be selected by two independent reviewers (1R and 2R). At first, the titles and abstracts will be screened; secondly, the reviewers will read the full-text versions and select articles by eligibility and exclusion criteria; then, they will crosscheck all the information found. If disagreements arise a third reviewer (3R) will participate to make a final decision. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the study corresponding author to resolve or clarify the problem.

Data collection process: Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Two independent reviewers (1R and 2R) will collect data from the selected articles. Subsequently, the retrieved information will be crosschecked. Any disagreement will be discussed between them and the third reviewer (3R). The following data will be extracted and double recorded by two reviewers (1R e 2R) for each included study: author; year of publication; country; characteristics of the participants (n, age); outcome measure(s); the pertinent result(s) and conclusion(s).

Risk of bias assessment: Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis. If more than one study type will be included then more than one risk of bias assessment tool may be required

The Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) specific will evaluate the methodology of selected studies for the cohort or descriptive studies. The risk of bias will be categorized as “high” when the study reaches up to 49% score “yes”; “moderate” when the study reached 50% to 69% score “yes”; and “low” when the study reached more than 70% score “yes”. The methodological quality of the included Randomized Clinical Trials (RCTs) will be evaluated by the Cochrane Collaboration’s tool for assessing the risk of bias (Higgins and Green, 2011). Briefly, the randomization and allocation methods will be classified as “adequate”, “inadequate”, or “unclear”, whereas the completeness of the follow-up period, blinding of examiners, selective reporting and other forms of bias will be coded as “yes/no” responses. Non-RCTs will be assessed by Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I tool).

Confidence in cumulative evidence Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

GRADE online summary of findings table.

Data Synthesis: Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized. If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods for data handling and combination, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2). Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression). If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned.

If a quantitative synthesis is appropriate, a method of proportion meta-analysis will be performed to analyze success rate with the aid of MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). To analyze odds ratio, a meta-analysis will be performed with Review Manager (RevMan Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Heterogeneity will be calculated by I^2 , following the appropriate Cochrane Guidelines and a value greater than 50% will be considered an indicator of substantial heterogeneity among studies and the random effect might be used (Higgins & Green 2011). We will apply the random effect for each analysis. The significance level will be set at 5%. Study type will also be considered in a synthesis analysis, if applicable.

Analysis of subgroups or subsets: Describe any planned quantitative exploration of subgroups or subsets within the review. ‘None planned’ is a valid response if no subgroup analyses are planned

If applicable, we will classify them into subgroups based on the prevalence of oral and salivary changes in patients with chronic renal failure.

Type of review:

1. Diagnostic
2. Epidemiologic
3. Intervention
4. Methodology
5. Pre-clinical review
6. Prevention
7. Prognostic
8. Other

Previous systematic reviews about the same subject: yes no

Suggest journals in which this research could be published and present the impact factor:

1. Bioscience Journal – B3 - Impact factor: 8.282

2. Clinical Oral Investigations – A1 - Impact factor: 2.620

- | |
|---|
| 3. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal – B1 – Impact factor: 1.470 |
| 4. Journal of Clinical and Experimental Dentistry – B2 – Impact factor: 1.180 |
| 5. General Dentistry – B2 – Impact factor: 0.450 |

Cite 5 studies that you read (about this topic) before prepare this protocol:

- | |
|---|
| 1. Marinovski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. ScienceDirect, 2019; 102: 205-211. |
| 2. Senthil B. Shanmugam S. Elangovan S. Elumalai Chandramouli PG. Bhaskaran S. Ramesh C. Comparative study: Oral mucosal lesions, signs and symptoms in diabetes mellitus patients with end stage renal disease with analogous findings in diabetes mellitus patients with non-end stage renal disease. Indian J Dent Res. 2017; 28(4):406-412. |
| 3. Oyetola EO. Owotade FJ. Agbelusi GA. Fatusi OA. Sanusi AA. Oral findings in chronic kidney disease: implications for management in developing countries. BMC Oral Health. 2015; 20: 15-24. |
| 4. Manley KJ. Saliva composition and upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. J ren care. 2014, v:(40) n:(3) p:172-179 |
| 5. Eltas A, Tozoğlu Ü, Kele M, Canakci V. Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus. Peritoneal Dialysis International, 2010; 32: 81–85. |

Prevalence of oral lesions and salivary changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis: A systematic review

Vanessa Cardoso dos Santos, Diego José Gambin, Keli Adriana Silvestre Casanova, Filipe Colombo Vitali, Thais Mageste Duque, Micheline Sandini Trentin, João Paulo De Carli

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Vanessa Cardoso dos Santos, Diego José Gambin, Keli Adriana Silvestre Casanova, Filipe Colombo Vitali, Thais Mageste Duque, Micheline Sandini Trentin, João Paulo De Carli. Prevalence of oral lesions and salivary changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis: A systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021237144 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021237144

Review question

What is the prevalence of oral lesions and salivary changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis?

Searches

**PREVALÊNCIA DE LESÕES ORAIS E ALTERAÇÕES SALIVARES EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Vanessa Cardoso dos Santos¹, Diego José Gambin², Keli Adriana Silvestre Casanova³, Felipe Colombo Vitali⁴,
Thais Mageste Duque⁵, Micheline Sandini Trentin⁶, João Paulo De Carli⁷

¹Programa de graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Brasil.
ORCID: 0000-0003-3988-9276

²Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil. ORCID:
0000-0002-7720-7646

³Programa de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo
Fundo, Brasil. ORCID: 0000-0001-9176-4011

⁴Post - Graduate Program in Dentistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina,
Brazil, ORCID: 0000-0001-6189-9169

⁵Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil,
ORCID: 0000-0003-2265-8690

⁶Departamento de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil.
ORCID: 0000-0001-5040-3578

⁷Departamento de Medicina Oral, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia,
Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brazil. ORCID: 0000-0002-4705-6226

Corresponding author:

Vanessa Cardoso dos Santos

E-mail address: vanessacardoso250@gmail.com

Telephone: +55 55 991688577

Author contributions:

Conceptualization: Vanessa Cardoso dos Santos, Diego José Gambin, João Paulo De Carli; Methodology:
Vanessa Cardoso dos Santos, Diego José Gambin, Keli Adriana Silvestre Casanova, Filipe Colombo Vitali,
Thais Mageste Duque, João Paulo De Carli; Formal analysis and investigation: Vanessa Cardoso dos Santos,
Diego José Gambin; Writing - original draft preparation: Vanessa Cardoso dos Santos; Writing - review and
editing: Diego José Gambin, Thais Mageste Duque, João Paulo De Carli; Supervision: Micheline Sandini
Trentin, João Paulo De Carli.

Objetivo: Avaliar por meio de uma revisão sistemática seguida de metanálise se os indivíduos portadores de insuficiência renal crônica (IRC) sob tratamento de hemodiálise apresentam mais alterações salivares e da mucosa oral quando comparados a indivíduos saudáveis. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, avaliando ensaios clínicos randomizados encontrados nas bases de dados Proquest, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Lilacs e Pubmed, utilizando-se termos MeSH e outras palavras-chave. Inicialmente, foram incluídos no estudo 40 artigos e, após leitura dos artigos completos, foram elegíveis apenas 15 ensaios clínicos que analisaram lesões orais e alterações salivares nos pacientes com IRC sob tratamento de hemodiálise. **Resultados:** A maior parte dos estudos clínicos incluídos eram transversais e compostos por um grupo de estudo e um grupo de controle. A idade média dos participantes no grupo de estudo foi de 50,19 anos e no grupo controle de 48,95 anos. As alterações bucais mais encontradas no grupo IRC em relação ao controle foram xerostomia, hálito urêmico, disgeusia, língua saburrosa, sangramento gengival e palidez da mucosa. A vasção salivar dos pacientes com IRC foi 46,6% menor do que o grupo controle. O pH salivar no grupo de estudo também foi mais alcalino quando comparado ao grupo controle. Foram verificadas quantidades maiores de ureia, fosfato, proteína C reativa e proteínas totais na saliva dos indivíduos com IRC. **Conclusão:** indivíduos com IRC sob hemodiálise são mais propensos a alterações tanto na quantidade como na qualidade da saliva, assim como são detentores de uma maior quantidade de alterações bucais. **Relevância Clínica:** a partir do maior conhecimento sobre as condições salivares e da mucosa oral dos portadores de IRC sob hemodiálise, é mais fácil prevenir e tratar as possíveis lesões orais e também melhorar a saúde geral destes indivíduos, evitando que os mesmos sejam acometidos por infecções oportunistas. **Palavras-chave:** insuficiência renal crônica, pH salivar, hipossalivação, alterações salivares, xerostomia.

Introduction

A insuficiência renal crônica (IRC) é um processo que ocorre de forma lenta, gradual e progressiva. A mesma se dá quando o rim sofre algum agravo persistente por mais de três meses. De modo geral, a IRC é caracterizada como a anormalidade da estrutura dos rins e/ou perda das funções filtrativas dos mesmos, provocando a perda definitiva das suas funções[1].

Estima-se que a IRC apresente uma prevalência mundial de 11% a 13% entre adultos [2]. Nos Estados Unidos, aproximadamente 11% da população possui IRC em algum estágio de evolução (Third National Health and Nutrition Examination Survey). Na China continental, a prevalência de IRC é relatada em 10,8% [3]. Já no Brasil, a prevalência é de aproximadamente 9% [4]. Atualmente, entre 30 e 50% dos casos de IRC terminal em países industrializados são devidos a diabetes e hipertensão arterial [5]. Em decorrência da imunidade fragilizada, a maioria dos portadores de IRC carrega consigo outras enfermidades que corroboram para o agravamento de sua condição sistêmica[6].

Devido à restrição de fluidos e efeitos colaterais da terapia medicamentosa (uso constante de diuréticos), é comum que os indivíduos com IRC tenham alterações na cavidade oral como a xerostomia. O fluxo salivar insuficiente resulta em três efeitos gerais: (1) redução da preparação do bolo alimentar, (2) redução do paladar, e (3) aumento da suscetibilidade das estruturas orais à doença.

O pH normal da saliva é de 6 a 7, o que significa que é ligeiramente ácido. O fluxo normal para saliva não estimulada é ligeiramente maior que 0,1 mL/min e o pH salivar pode variar de 5,3 a 7,8 [7]. A saliva é um fluido oral valioso e fundamental para a preservação e manutenção da saúde bucal. Entretanto, recebe pouca atenção até que a quantidade ou qualidade diminua. Além disso, a saliva atua como um anticorpo para antígenos bacterianos e trabalha para agregar ou agrupar bactérias, inibindo assim a ligação bacteriana aos tecidos do hospedeiro. As glândulas salivares secretam fluido contendo agentes imunológicos e não imunológicos para a proteção dos dentes e superfícies mucosas. O conteúdo imunológico da saliva inclui: IgA, IgG e IgM. O conteúdo salivar não imunológico são proteínas, mucinas, peptídeos e enzimas [7].

O reflexo de condições patológicas sistêmicas na cavidade bucal é cada vez mais pesquisado em função do enfoque multidisciplinar que ultimamente está sendo abordado[8]. Além disso, as alterações na cavidade bucal têm sido relacionadas ao aumento da morbimortalidade em portadores da IRC, porém, muitas vezes esse fator é negligenciado. A idade avançada e comorbidades comuns - diabetes, medicamentos concomitantes estados de disfunção imunológica - também podem aumentar o risco de consequências para a doença periodontal e outras patologias orais em indivíduos com IRC [9].

Assim, é de suma importância que o cirurgião-dentista saiba se os portadores de IRC sob tratamento de hemodiálise realmente apresentam alterações salivares e enfermidades orais em maior escala do que indivíduos saudáveis. Com o maior conhecimento sobre esta população e suas necessidades, ficará mais fácil prevenir e tratar as possíveis lesões da cavidade bucal e também melhorar a saúde geral destes indivíduos, evitando que os mesmos sejam acometidos por infecções oportunistas relacionadas ao sistema imune.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar por meio de uma revisão sistemática da literatura seguida de metanálise, quais são as lesões orais e as alterações salivares mais comuns em indivíduos com IRC em tratamento de hemodiálise. A hipótese em estudo é de que, devido às condições sistêmicas de saúde, os

portadores de IRC sob hemodiálise, apresentam maior prevalência de lesões orais e alterações na quantidade e qualidade salivar.

Materials and methods

Protocolo e registro

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura, registrada na plataforma de Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) com o número de identificação CRD42021237144, e conduzida de acordo com as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Metanálise (PRISMA) [10, 11, 12].

Estratégia de busca:

A estratégia de busca individual foi elaborada através das bases de dados eletrônicas: Proquest, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, Lilacs e Pubmed. As buscas foram feitas de novembro de 2020 até dezembro de 2020 por meio de dois revisores independentes (V.C.S. e D.J.G.), usando termos MeSH e outras palavras-chave (Tabela 1). Foi realizada a busca em artigos sem distinção de ano e idioma. Para a busca, foi realizado um teste de concordância Kappa (índice 0,90) dos pesquisadores quanto à adequação dos estudos para seleção dos critérios de inclusão e exclusão.

A sigla PICOS foi introduzida para definir os critérios de elegibilidade: População: adultos com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise; Intervenção: alterações orais, medição de fluxo e determinação da composição salivar; Controle: indivíduos sem insuficiência renal crônica; Resultado: lesões orais e alterações salivares qualitativas ou quantitativas em pessoas com insuficiência renal crônica em hemodiálise; e Desenho do Estudo: ensaios clínicos, estudos transversais de caso-controle e estudos de coorte. A questão focada abordada foi: “Qual a prevalência de lesões orais e alterações salivares em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise?”.

Tabela 1 - Estratégia de busca:

Proquest	Search: ALL(“Xerostomia” OR “Xerostomias” OR “Hyposalivation” OR “Hyposalivations” OR “sjogren syndrome” OR “sicca syndrome” OR “salivary gland stones” OR “Mouth Dryness” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases” OR “Mouth” OR “Mouth Disease”) AND ALL(“Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “Hydrogen Ion” OR “Hydrogen Ion Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “pH”) AND ALL(“CDK” OR “hemodialyses” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “chronic kidney failure” OR “renal insufficiencies” OR “chronic renal failure” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation” OR “renal transplantations” OR “failure” OR “kidney failure” OR “renal failures” OR “kidney failures” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies” OR “kidney insufficiency” OR “renal failure”) AND ALL(“Manifestation” OR “Oral Manifestations” OR “Oral Manifestation” OR “Oral” OR “buccal mucosa” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa” OR “Oral” OR “oral mucosa”)	116
Embase	Search: TS=(‘Xerostomia’ OR ‘Xerostomias’ OR ‘Hyposalivation’ OR ‘Hyposalivations’ OR ‘sjogren syndrome’ OR ‘sicca syndrome’ OR ‘salivary gland stones’ OR ‘Mouth Dryness’ OR ‘Dryness’ OR ‘Mouth’ OR ‘Disease’ OR ‘mouth diseases’ OR ‘Mouth’ OR ‘Mouth Disease’) AND TS=(‘Concentration’ OR ‘Hydrogen Ion Concentrations’ OR ‘Hydrogen Ion’ OR ‘Hydrogen Ion Concentration’ OR ‘Hydrogen Ion Concentrations’ OR ‘pH’) AND TS=(‘CDK’ OR ‘hemodialyses’ OR ‘HD’ OR ‘chronic kidney disease’ OR ‘chronic kidney failure’ OR ‘renal insufficiencies’ OR ‘chronic renal failure’ OR ‘renal dialysis’ OR ‘renal hemodialysis’ OR ‘renal transplantation’ OR ‘renal transplantations’ OR ‘failure’ OR ‘kidney failure’ OR ‘renal failures’ OR ‘kidney failures’ OR ‘kidney’ OR ‘kidney insufficiencies’ OR ‘kidney insufficiency’ OR ‘renal failure’) AND TS=(‘Manifestation’ OR ‘Oral Manifestations’ OR ‘Oral Manifestation’ OR ‘Oral’ OR ‘buccal mucosa’ OR ‘Mucosa’ OR ‘mouth mucosa’ OR ‘Oral’ OR ‘oral mucosa’)	1.520
Scopus	Search: TITLE-ABS-KEY(“Xerostomia” OR “Xerostomias” OR “Hyposalivation” OR “Hyposalivations” OR “sjogren syndrome” OR “sicca syndrome” OR “salivary gland stones” OR “Mouth Dryness” OR “Dryness” OR “Mouth” OR “Disease” OR “mouth diseases” OR “Mouth” OR “Mouth Disease”) AND TITLE-ABS-KEY(“Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “Hydrogen Ion” OR “Hydrogen Ion Concentration” OR “Hydrogen Ion Concentrations” OR “pH”) AND	2.305

	TITLE-ABS-KEY(("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure")) AND TITLE-ABS-KEY(("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa"))	
Cochrane library	Search: (Xerostomia" OR "Xerostomias" OR "Hyposalivation" OR "Hyposalivations" OR "sjogren syndrome" OR "sicca syndrome" OR "salivary gland stones" OR "Mouth Dryness" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease");:ti,ab,kw AND ("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH");:ti,ab,kw AND ("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure");:ti,ab,kw AND ("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa");:ti,ab,kw	2.330
Web of Science	Search: TS=("Xerostomia" OR "Xerostomias" OR "Hyposalivation" OR "Hyposalivations" OR "sjogren syndrome" OR "sicca syndrome" OR "salivary gland stones" OR "Mouth Dryness" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease") AND TS=("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH") AND TS=("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure") AND TS=("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa") AND DOCUMENT TYPES: (Article)	1.101
Lilacs	Search: Tw=("Xerostomia" OR "Xerostomias" OR "Hyposalivation" OR "Hyposalivations" OR "sjogren syndrome" OR "sicca syndrome" OR "salivary gland stones" OR "Mouth Dryness" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases" OR "Mouth" OR "Mouth Disease") AND tw=("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "Hydrogen Ion" OR "Hydrogen Ion Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations" OR "pH") AND tw=("CDK" OR "hemodialyses" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "chronic kidney failure" OR "renal insufficiencies" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "failure" OR "kidney failure" OR "renal failures" OR "kidney failures" OR "kidney" OR "kidney insufficiencies" OR "kidney insufficiency" OR "renal failure") AND tw=("Manifestation" OR "Oral Manifestations" OR "Oral Manifestation" OR "Oral" OR "buccal mucosa" OR "Mucosa" OR "mouth mucosa" OR "Oral" OR "oral mucosa")	1.225
Pubmed	Search: ("Xerostomia[Mesh Terms]" OR "Xerostomias[Mesh Terms]" OR "Hyposalivation[Mesh Terms]" OR "Hyposalivations[Mesh Terms]" OR "sjogren syndrome[MeSH Terms]" OR "sicca syndrome[MeSH Terms]" OR "Mouth Dryness[Mesh Terms]" OR "salivary gland stones[MeSH Terms]" OR "Dryness" OR "Mouth" OR "Disease" OR "mouth diseases[MeSH Terms]" OR "Mouth" OR "Mouth Disease[Mesh Terms]") AND ("Concentration" OR "Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]" OR "Hydrogen Ion[Mesh Terms]" OR "Hydrogen Ion Concentration[Mesh Terms]" OR "Hydrogen Ion Concentrations[Mesh Terms]" OR "pH") AND ("CDK" OR "hemodialyses[MeSH Terms]" OR "HD" OR "chronic	1.813

	<p>kidney disease” OR “chronic kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal insufficiencies[MeSH Terms]” OR “chronic renal failure[MeSH Terms]” OR “renal dialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation[MeSH Terms]” OR “renal transplantations[MeSH Terms]” OR “failure” OR “kidney failure[MeSH Terms]” OR “renal failures[MeSH Terms]” OR “kidney failures[MeSH Terms]” OR “kidney” OR “kidney insufficiencies[MeSH Terms]” OR “kidney insufficiency[MeSH Terms]” OR “renal failure[MeSH Terms]” AND (“Manifestation” OR “Oral Manifestations[Mesh Terms]” OR “Oral Manifestation[Mesh Terms]” OR “Oral” OR “buccal mucosa[MeSH Terms]” OR “Mucosa” OR “mouth mucosa[MeSH Terms]” OR “Oral OR “oral mucosa[MeSH Terms]”)</p>	
--	--	--

Seleção dos estudos

Uma estratégia de seleção de estudos foi elaborada em duas fases. Na fase um, foram examinados os títulos e resumos dos estudos por dois pesquisadores independentes (V.C.S. e D.J.G.), verificando quais eram elegíveis. Na fase dois, foi realizada a leitura completa dos estudos pelos mesmos revisores independentes para averiguar se os mesmos estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão. Qualquer desacordo foi resolvido através de uma discussão. Em caso de algum desacordo ou discrepância, um terceiro revisor independente (K.A.S.C) foi consultado para obter um consenso. Em ambas as fases, uma equipe de três especialistas (F. C. V., T. M. D. e M. S.T) verificou todas as informações. Caso permanecesse alguma discordância quanto à elegibilidade, ela era discutida entre a equipe de pesquisa e o coordenador (J. P. C.).

Coleta de dados

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes (V.C.S. e D.J.G.). As variáveis extraídas de cada artigo selecionado incluíram: tipo de estudo, tamanho da amostra, população, detalhes dos parâmetros salivares, gênero, média de idade, presença de lesões e presença ou não de grupo controle. Os dados foram anexados a uma planilha do Excel para armazenar as informações encontradas/selecionadas.

Análise estatística

Uma análise quantitativa foi realizada através de metanálise de proporção, a fim de analisar a taxa de sucesso, utilizando o MedCalc Statistical software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Para analisar a *odds ratio*, uma metanálise foi realizada com Review Manager (RevMan versão 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

A heterogeneidade foi calculada por I^2 , seguindo as Diretrizes Cochrane apropriadas, sendo que um valor maior que 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos[13]. Assim, aplicou-se o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés (RoB) de estudos individuais foi avaliado usando a Lista de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute específica para estudos quasi-experimentais (não randomizados), coorte e ensaios clínicos randomizados. A avaliação do RoB dos artigos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores (V. C. S. e D. J. G.), as informações foram cruzadas e foi estabelecido um consenso em uma reunião. Em caso de desacordo, um terceiro revisor foi consultado para tomar a decisão final (K.A.S.K.C). Seguindo as diretrizes de Joanna Briggs, as decisões sobre o sistema de pontuação e os pontos de corte foram acordadas por todos os revisores antes da avaliação. Estudos que alcançaram até 49% foram pontuados “sim” e classificados como “alto RoB”; de 50% a 69% como “RoB moderado”; e mais de 70% como “baixo RoB”[14, 15].

Avaliação da qualidade da evidência

Os dados extraídos foram avaliados de acordo com o itens do NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. O questionário foi adaptado e estruturado com 14 questões referentes a qualidade de evidência dos artigos selecionados. Assim, os revisores extraíram de forma independente os dados coletados. Dessa forma, foram atribuídos escores para qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados. Por fim, foi adicionado um cálculo a esses escores distribuídos. Para isso, os artigos dentro de cada critério obtiveram um escore avaliado como alto (9-7), moderado(6-4) ou baixo (3-0) para cada estudo.

Resultados

Resultados da pesquisa

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 10.410 artigos (1.813 artigos da base de dados Pubmed, 1.225 títulos das bases de dados Scielo e Lilacs, 1.520 artigos da base de dados Embase, 2.330 artigos da base de dados Cochrane, 2.305 títulos da base de dados da Scopus, 1.101 títulos da base de dados da Web of Science e 116 artigos da base de dados Proquest). Após a eliminação independente dos 3.965 artigos duplicados, restaram 6.445 para serem avaliados na fase 1, onde a seleção dos estudos foi feita a partir da leitura de título e resumo. Desta forma, foram considerados para inclusão na fase um, 40 artigos. Durante a fase 2 da seleção, foram aplicados os critérios de elegibilidade, tendo sido selecionados 15 artigos para serem incluídos na revisão após sua leitura completa. O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na Figura 1.

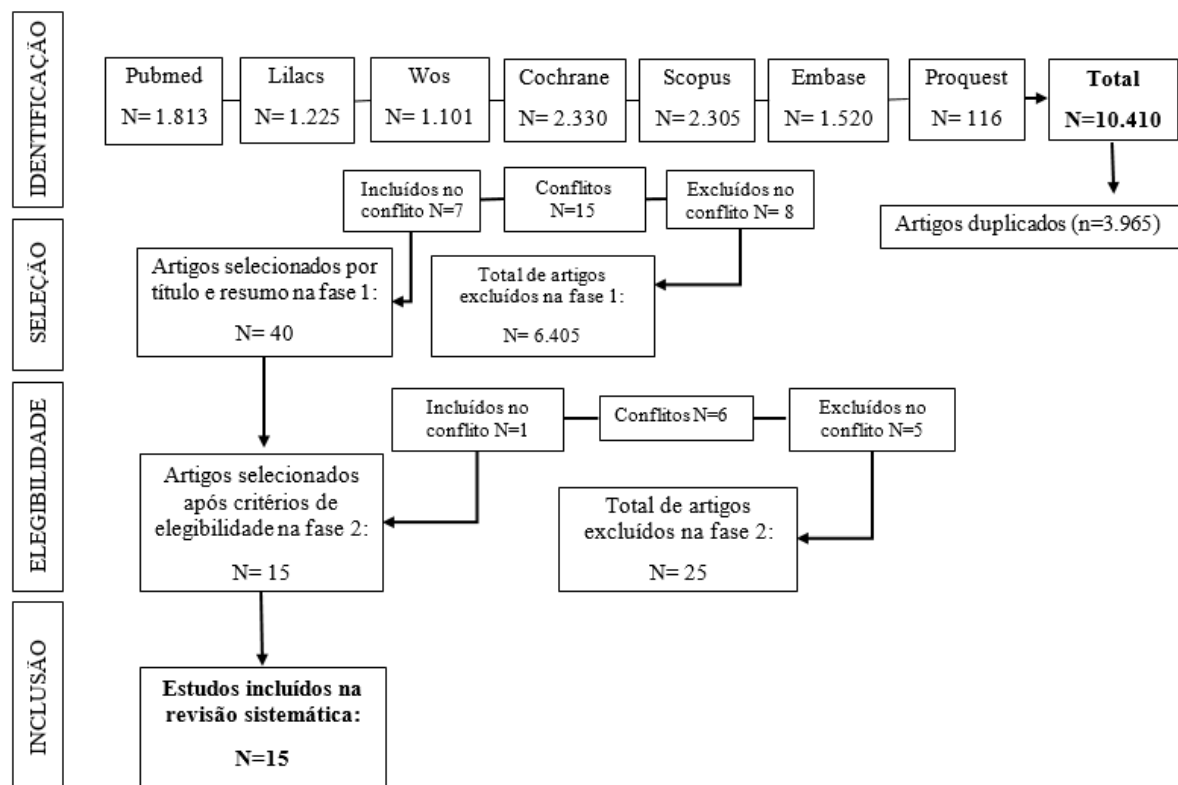


Figura 1 - Fluxograma da estratégia de pesquisa.

Após aplicados os critérios de seleção pelo título e resumo, 32 artigos foram incluídos por ambos os revisores e 15 artigos entraram em conflito. Destes 15 artigos em conflito, 7 foram incluídos e 8 foram excluídos por: avaliarem indivíduos menores de 18 anos; artigos sem texto completo; indivíduos sem IRC; indivíduos transplantados; estudos duplicados; estudos de relato de caso; estudos somente de caráter microbiológico e revisões de literatura. Após acordo, foram selecionados no total 40 artigos para leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Exclusão dos Estudos

Após a leitura completa dos 40 estudos incluídos na fase 1, foram excluídos 25 artigos: 2 estudos em que os pacientes não tinham IRC e não estavam em tratamento com hemodiálise; 11 estudos que não possuíam um grupo controle saudável; 4 estudos onde a idade mínima não era respeitada; 1 estudo onde não era investigada a relação da IRC e as alterações salivares; 6 estudos que não eram publicados em inglês ou português; 1 estudo por não apresentar coerência ou por ter uma metodologia duvidosa ou de difícil compreensão (Tabela 2).

Tabela 2 - Estudos excluídos na fase 2 e os motivos da exclusão (n = 40).

Referência	Primeiro autor (Ano)	Razão para exclusão
41.	Anuradha (2015)[16]	Incluído
42.	Assareh (2015)[17]	2
43.	Bayraktar (2002)[18]	3
44.	Bayraktar (2004)[19]	7
45.	Bayraktar (2009)[20]	Incluído

46.	Belazelkovska (2014)[21]	Incluído
47.	Bibi (2008)[22]	1
48.	Block (2013)[23]	1
49.	Bruzda-Zvviech (2018)[24]	2
50.	Chen (2020)[25]	Incluído
51.	Chen (2016)[26]	2
52.	Chuang (2005)[27]	2
53.	De Souza (2005)[28]	2 e 3
54.	Eltas (2012)[29]	2
55.	Epstein (1980)[30]	Incluído
56.	Eraly (2018)[31]	Incluído
57.	Fragoneze (2016)[32]	3
58.	Honarmand (2017)[33]	Incluído
59.	Imirzalioglu (2007)[34]	Incluído
60.	Kaushik (2013)[35]	Incluído
61.	Kho (1999)[36]	3
62.	Khozeymeh (2016)[37]	Incluído
63.	Kumar (2020)[7]	3
64.	Marinoski (2019)[38]	Incluído
65.	Nandan (2005)[39]	7
66.	NCT (2018)[40]	7
67.	Nylund (2015)[41]	2 e 8
68.	Oh (2019)[42]	5
69.	Pallos (2015)[43]	Incluído
70.	Pereira-Lopes (2019)[44]	2
71.	Pham (2018)[45]	Incluído
72.	Popovska (2013)[46]	7
73.	Rezaei (2018)[47]	Incluído
74.	Rumiantsev (2013)[48]	7
75.	Schmalz (2017)[49]	2
76.	Shetty (2018)[50]	Incluído
77.	Swapna (2018)[51]	2
78.	Temilola (2019)[52]	2
79.	Thorman (2010)[53]	8
80.	Vesterinen (2007)[54]	7

Tabela 2 - (1) Estudos em que pacientes não possuem IRC e não fazem tratamento hemodialítico; (2) Estudos que não possuem grupo controle saudável. (3) Pacientes menores de 18 anos; (4) Revisões, relatos de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências, pesquisas de laboratório; (5) Estudos que não investigam a associação entre IRC e doenças da saliva; (6) Estudos não publicados no alfabeto latino (romano) e chinês; (7) Texto completo não encontrado; (8) Análise estatística inadequada para o estudo proposto.

Estudos incluídos

O estudo incluiu 15 artigos contendo pesquisa clínica de pacientes diagnosticados com IRC e tratados com hemodiálise, juntamente com um grupo controle saudável. O estudo mais antigo foi do ano de 2007 e o mais recente foi do ano de 2020. A idade média de todos os participantes no grupo de estudo foi de 50,19 anos e no grupo controle foi de 48,95 anos. Em ambos os grupos havia pessoas tanto do sexo masculino quanto do feminino. Os países onde as pesquisas foram feitas são: Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, EUA, Irã, Sérvia, Brasil e Vietnã. Os estudos avaliaram alterações salivares, como: Vasão salivar, pH salivar, capacidade tampão, ureia, proteínas totais, amônia, albumina, sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6, creatinina, IgA, IgG, óxido nitroso, proteína C reativa. Também foi verificado nos indivíduos dos estudos a presença de alterações bucais e de lesões, como: palidez da mucosa, xerostomia, sangramento gengival, disgeusia, hálito uremico, petéquias e esquimoses, língua saburrosa, língua ardente, aumento gengival, ulcera oral, lesões vermelhas, ceratose de mancha branca, lesões pigmentadas, defeitos de mucosa, lesões brancas, lesões potencialmente malignas e estomatite urêmica. Uma descrição detalhada de cada estudo é fornecida nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Dados observacionais dos estudos.
Autor/Ano | METODOLOGIA

	Alterações salivares	Alterações de mucosa bucal
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015[16]	Vasão.	ND
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009[20]	Vasão e pH.	ND
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014[21]	Vasão e pH.	Odor urêmico, disgeusia, xerostomia, língua ardente, lábios secos e fissurados, língua saburrosa, queilite angular, mucosa pálida, petéquias/equimoses, estomatite urêmica.
CHEN <i>et al.</i> , 2020[25]	pH, ureia e amônia.	ND
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980[30]	Vasão, ureia, proteína total, albumina, sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato.	ND
ERALY <i>et al.</i> , 2018[31]	Vasão e pH.	ND
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017[33]	Vasão, pH, ureia, cálcio.	Xerostomia, disgeusia, sangramento gengival, halitose, mucosa pálida.
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007[34]	Vasão, pH, cálcio, fosfato.	ND
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013[35]	ND	Xerostomia, disgeusia, mau-hálito, ardência na língua, aumento gengival, petéquias/equimoses, sangramento gengival, saburra lingual, ulcera oral, lesões potencialmente malignas, estomatite urêmica.
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016[37]	Interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa.	ND
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019[38]	Vasão, pH, ureia, creatinina, proteína total.	Mucosa pálida, lesões vermelhas, petequias/equimoses, lesões brancas, lesões pigmentadas, defeitos na mucosa, ceratose de placa, língua saburrosa, língua ardente, disgeusia, xerostomia, hálito urêmico.
PALLOS <i>et al.</i> , 2015[43]	Ureia, creatinina, albumina, igA, igG, oxido nitroso, proteína C reativa, pH, proteína total.	ND
PHAM <i>et al.</i> , 2017[45]	pH, vasão, creatina, ureia.	ND
REZAEI <i>et al.</i> , 2018[47]	Oxido nitroso	ND
SHETTY <i>et al.</i> , 2018[50]	pH, vasão salivar.	ND
TOTAL	Vasão, pH e ureia.	Xerostomia, disgeusia, odor urêmico.

Legenda: ND: não descrito; pH: potencial hidroeônico

Tabela 4 - Características epidemiológicas das amostras estudadas nos artigos incluídos e *design* das pesquisas.

Autor/Ano	Local do estudo, país/estado.	Design de estudo	(n) participantes			Sexo n (%)		Idade média (anos)	
			Estudo	Controle	Total	Estudo	Controle	Estudo	Controle
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015[16]	Índia, Telangana.	Estudo clínico transversal controlado	24	50	74	ND	ND	ND	ND
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009[20]	Turquia, Istambul.	Estudo clínico transversal controlado	100	111	211	M=56(56) F=44(44)	M=46(41,4) F=65(58,6)	46 ± 14	45 ± 18
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014[21]	Macedônia do Norte, Skopje.	Estudo clínico transversal controlado	30	20	50	ND	ND	46 ± 14	ND
CHEN <i>et al.</i> , 2020[25]	China, Taiwan.	Estudo clínico longitudinal controlado	48	24	72	M=21(56,7) F=27(43,3)	M=7(29,2) F=17(70,8)	58 ± 19	44 ± 9,75
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980[30]	EUA, Nova York.	Estudo clínico transversal controlado	9	9	18	M=9(100)	ND	ND	ND
ERALY <i>et al.</i> , 2018[31]	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	60	20	80	ND	ND	ND	ND
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017[33]	Iran, Zahedan.	Estudo clínico transversal controlado	30	30	60	M=21(70) F=9(30)	M=21(70) F=9(30)	38,17 ±16,88	40,30±18,34
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007[34]	Turquia, Ankara.	Estudo clínico transversal controlado	G1=22 G2=21	G1=22 G2=21	86	G1=(10F+12M) G2=(9F+12M)	G1=(10F+12M) G2=(10F+11M)	49,40±11,95 39,85±14,45	48,4 ± 6,22 38,23 ± 5,02
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013[35]	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	100	25	125	M=61(61) F=39(39)	ND	44,3±8,03 44,62±7,53	ND
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016[37]	Iran, Isfahan.	Estudo clínico transversal controlado	20	20	40	M=18(72) F=7(28)	M=16(64) F=9(36)	54,92±13,60	54,20±12,67
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019[38]	Sérvia, Novi Sad.	Estudo clínico transversal controlado	25	25	50	ND	ND	ND	ND
PALLOS <i>et al.</i> , 2015[43]	Brasil, são Paulo.	Estudo clínico transversal controlado	38	47	85	ND	ND	51,42±12,22	54,76±11,40

PHAM <i>et al.</i> , 2017[45]	Vietnam, Ho Chi Minh.	Estudo clínico transversal controlado	43	109	152	ND	ND	ND	ND
REZAEI <i>et al.</i> , 2018[47]	Iran, Kermanshah.	Estudo clínico transversal controlado	30	30	60	M=18(60) F=12(40)	M=18(60) F=12(40)	58,13±9,61	60,77±7,9
SHETTY <i>et al.</i> , 2018[50]	Índia, Karnataka.	Estudo clínico transversal controlado	60	20	80	ND	ND	ND	ND
Total	Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, EUA, Iran, Sérvia, Brasil, Vietnam	Estudo clínico transversal controlado	600	563	1.163			50,19	48,95

Legenda: ND não descrito; M masculino; F feminino.

Risco de viés nos estudos incluídos e força da evidência

O risco de viés está resumido na Tabela 5. A avaliação da certeza das conclusões e da força das evidências foi desenvolvida calculando-se o número de estudos que destacaram a presença de um determinado número de alterações orais e salivares. Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Quinze artigos atenderam a, pelo menos, 8 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam a pelo menos 50% dos itens avaliados (Tabela 5).

Descrição dos resultados da metáanálise

As alterações bucais mais encontradas no grupo IRC, seguidas de sua prevalência, foram: palidez da mucosa (33,29%), xerostomia (46,36%), sangramento gengival (23,66%), disgeusia (39,58%), hálito urêmico (41,29%), petéquias e equimoses (16,58%), língua saburrosa (25,24%), língua ardente (14%), aumento gengival (10%), úlcera oral (2%), lesões vermelhas (16%), ceratose de mancha branca (8%), lesões pigmentadas (4%), defeitos de mucosa (4%), lesões brancas (8%), lesões potencialmente malignas (3%) e estomatite urêmica (2%). Uma descrição mais detalhada desses resultados é feita na Tabela 6.

Já em relação ao controle, os resultados foram: palidez da mucosa (4%), xerostomia (13,3%), disgeusia (9,19%), hálito urêmico (20%), petéquias e equimoses (8%), língua saburrosa (16%), língua ardente (4%) e lesões vermelhas (8%). Não houve presença de outras alterações bucais no grupo saudável. Uma descrição mais detalhada desses resultados é realizada na Tabela 7.

Tabela 5: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool para Observational Cohort and Cross-Sectional Studies:

PERGUNTA	ANURADHA <i>et al.</i> , 2015[16]	BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009[20]	BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014[21]	CHEN <i>et al.</i> , 2020[25]	EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980[30]	ERALY <i>et al.</i> , 2018[31]	HONARMAND <i>et al.</i> , 2017[33]	IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007[34]	KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013[35]	KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016[37]	MARINOSK <i>et al.</i> , 2019[38]	PALLOS <i>et al.</i> , 2015[43]	PHAM <i>et al.</i> , 2017[45]	REZAEI <i>et al.</i> , 2018[47]	SHETTY <i>et al.</i> , 2018[50]	TOTAL
1. Pergunta de pesquisa.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
2. População do estudo.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
3. Taxa de participantes de pessoas elegíveis.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
4. Critérios de elegibilidade.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
5. Tamanho da amostra.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	2
6. Avaliação de exposição.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
7. Prazo.	NA	NA	NA	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
8. Níveis de exposição.	NA	NA	Sim	Sim	NA	Sim	NA	Sim	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Sim	5
9. Medidas de exposição.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
10. Avaliação de exposição repetida.	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
11. Medidas de resultados.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
12. Assessores cegando.	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
13. Taxa de acompanhamento.	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	0
14. Análises estatísticas.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	15
TOTAL	8	8	9	12	8	9	8	9	8	8	9	9	8	8	9	

Legenda: CD: Não é possível determinar; NA: Não aplicável.

Tabela 6 - Resultados detalhados da metanálise em relação às lesões bucais do grupo com IRC.

Metanálise (número de casos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Alterações orais (IRC)					
<i>Palidez da mucosa</i> (n=2)	18	55	33.29% (20.09-49.76%)	32% (NE)	NE
<i>Xerostomia</i> (n=3)	69	155	46.36% (35.72-57.35%)	37% (0-80%)	1.24-98.35%
<i>Sangramento gengival</i> (n=2)	30	130	23.66% (17.15-31.69)	0% (NE)	NE
<i>Disgeusia</i> (n=3)	59	150	39.58% (32.13-47.55%)	0% (0-72%)	7.39-84.33%
<i>Hálito uremico</i> (n=3)	65	155	41.29% (28.32-55.59%)	56% (0-87%)	0.14-99.71%
<i>Petéquias e equimoses</i> (n=2)	20	125	16.58% (10.40-25.40%)	9% (NE)	NE
<i>Língua saburrosa</i> (n=2)	31	125	25.24% (18.44-33.51%)	0% (NE)	NE
<i>Língua ardente</i> (n=1)*	14	100	14% (NR)	NR	NR
<i>Aumento gengival</i> (n=1)*	10	100	10% (NR)	NR	NR
<i>Úlcera oral</i> (n=1)*	2	100	2% (NR)	NR	NR
<i>Lesões vermelhas</i> (n=1)*	4	25	16% (NR)	NR	NR
<i>Ceratose de mancha branca</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
<i>Lesões pigmentadas</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
<i>Defeitos de mucosa</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
<i>Lesões brancas</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
<i>Lesões potencialmente malignas</i> (n=1)*	3	100	3% (NR)	NR	NR
<i>Estomatite urêmica</i> (n=1)*	2	100	2% (NR)	NR	NR

Legenda: *(n=1) apenas um estudo; NR: não reportado; NE: não estimado

Tabela 7 Resultados detalhados da metanálise das lesões orais do grupo controle.

Meta-análise (número de casos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Alterações orais (controle)					
<i>Palidez da mucosa</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR
<i>Xerostomia</i> (n=1)*	4	30	13,3% (NR)	NR	NR
<i>Disgeusia</i> (n=2)	4	55	9.19% (3.87-20.29%)	0% (0-72%)	NE
<i>Hálito urêmico</i> (n=1)*	6	30	20% (NR)	NR	NR
<i>Petéquias e equimoses</i> (n=1)*	2	25	8% (NR)	NR	NR
<i>Língua saburrosa</i> (n=1)*	4	25	16% (NR)	NR	NR
<i>Língua ardente</i> (n=1)*	1	25	4% (NR)	NR	NR

O pH salivar no grupo de estudo também foi mais alcalino quando comparado ao grupo controle. A média dos grupos de estudo e controle foi respectivamente de (7.52) e (6.98) (Tabela 8). A vasão salivar dos pacientes com IRC foi, em média, de (0,72 mL/min). Já o grupo sistemicamente saudável obteve uma vasão média de (1,33 mL/min), cerca de 46,6% maior que a grupo de estudo (Tabela 9).

Tabela 8 – Média de pH salivar do grupo IRC versus controle

Autor/ano	N total	Grupo IRC	Grupo controle
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015[16]	74	NR	NR
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009[20]	211	8,12	7,16
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014[21]	50	6,91	6,78
CHEN <i>et al.</i> , 2020[25]	72	7,80	7,00
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980[30]	18	NR	NR
ERALY <i>et al.</i> , 2018[31]	80	7,01	6,65
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017[33]	60	8,41	7,01
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007[34]	86	7,94	7,6
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013[35]	125	7,26	6,92
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016[37]	40	NR	NR
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019[38]	50	6,88	6,52
PALLOS <i>et al.</i> , 2015[43]	85	7,76	8,22
PHAM <i>et al.</i> , 2017[45]	152	7,80	7,00
REZAEI <i>et al.</i> , 2018[47]	60	NR	NR
SHETTY <i>et al.</i> , 2018[50]	80	6,83	6,00
Média		7,52	6,98

Legenda: IRC: insuficiência renal crônica; Controle: sistemicamente saudáveis; NR: não reportado; pH: potencial hidrogeniônico.

Tabela 9 - Média de vasão salivar do grupo IRC versus controle.

Autor/ano	Total	Grupo IRC (mL/min)	Grupo controle mL/min
ANURADHA <i>et al.</i> , 2015[16]	74	0,41	0,68
BAYRAKTAR <i>et al.</i> , 2009[20]	211	0,70	1,64
BELAZELKOVSKA <i>et al.</i> , 2014[21]	50	0,31	0,54
CHEN <i>et al.</i> , 2020[25]	72	0,59	1,90
EPSTEIN <i>et al.</i> , 1980[30]	18	NR	NR
ERALY <i>et al.</i> , 2018[31]	80	0,35	0,72
HONARMAND <i>et al.</i> , 2017[33]	60	1,02	1,46
IMIRZALIOGLU <i>et al.</i> , 2007[34]	86	1,63	2,44
KAUSHIK <i>et al.</i> , 2013[35]	125	0,48	1,42
KHOZEYMEH <i>et al.</i> , 2016[37]	40	NR	NR
MARINOSK <i>et al.</i> , 2019[38]	50	0,30	0,51
PALLOS <i>et al.</i> , 2015[43]	85	NR	NR
PHAM <i>et al.</i> , 2017[45]	152	1,25	1,54
REZAEI <i>et al.</i> , 2018[47]	60	NR	NR
SHETTY <i>et al.</i> , 2018[50]	80	0,87	1,80
Média	1.243	0,72	1,33

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

Legenda: IRC: insuficiência renal crônica; Controle: sistemicamente saudáveis; NR: não reportado; n: número de estudos incluídos; mg: miligramas; mL: mililitros.

Foram notadas poucas diferenças na composição salivar do grupo de estudo. Os achados no grupo IRC foram: sódio (0,0005 mg/mL), potássio (0,0019 mg/mL), cálcio (0,0134 mg/mL), fosfato (0,27 mg/mL), interleucina-6 ($1,25 \times 10^{-8}$ mg/mL), fator de necrose tumoral ($9,09 \times 10^{-9}$ mg/mL), ureia (0,96 mg/mL), proteínas totais (1,75 mg/mL), cloreto (0,0012 mg/mL), albumina (0,025 mg/mL), creatinina (0,008 mg/mL) e proteína C reativa (0,55 mg/mL). No grupo sistemicamente saudável os valores foram: sódio (0,001 mg/mL), potássio (0,0015 mg/mL), cálcio (0,019 mg/mL), fosfato (0,14 mg/mL), interleucina-6 ($2,68 \times 10^{-9}$ mg/mL), fator de necrose tumoral ($3,62 \times 10^{-9}$ mg/mL), ureia (0,33 mg/mL), proteínas totais (1,23 mg/mL), cloreto (0,0013 mg/mL), albumina (0,017 mg/mL), creatinina (0,0005 mg/mL) e proteína C reativa (0,2 mg/mL), como está descrito na Tabela 10. Também foram verificadas quantidades maiores de IgG e IgA nos pacientes com IRC.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Indivíduos com IRC		Indivíduos sistemicamente saudáveis	
	Total	Média (mg/mL)	Total	Média (mg/mL)
<i>Sódio</i> (n=1)*	9	0,0005	9	0,0010
<i>Potássio</i> (n=1)*	9	0,0019	9	0,0015
<i>Cálcio</i> (n=3)	82	0,0130	82	0,0190
<i>Fosfato</i> (n=2)	52	0,2700	52	0,1400
<i>Interleuina 6</i> (n=1)*	20	$1,25 \times 10^{-8}$	20	$2,68 \times 10^{-9}$
<i>Fator de necrose tumoral</i> (n=1)*	20	$9,09 \times 10^{-9}$	20	$3,62 \times 10^{-9}$
<i>Ureia</i> (n=4)	146	0,9600	197	0,3300
<i>Proteínas totais</i> (n=3)	72	1,7500	81	1,2300
<i>Cloreto</i> (n=1)*	9	0,0012	9	0,0013
<i>Albumina</i> (n=1)*	9	0,0250	9	0,0170
<i>Creatinina</i> (n=1)*	25	0,0080	25	0,0005
<i>Proteína C reativa</i> (n=1)*	25	0,5500	25	0,2000

Tabela 10 - Média detalhada dos resultados encontrados na composição salivar dos indivíduos com IRC e sistemicamente saudáveis.

Legenda:*(n=1) apenas um estudo; IRC: insuficiência renal crônica; NR: não reportado; n: número de estudos incluídos; mg: miligramas; mL: mililitros.

Discussion

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

Após a realização do presente estudo, nota-se que a hipótese em estudo foi confirmada, uma vez que portadores de IRC em tratamento por hemodiálise apresentam diferenças quanto à composição/quantidade salivar, bem como no que diz respeito à prevalência de lesões orais, quando comparados a indivíduos controles saudáveis.

Os países que mais publicaram estudos em relação à pergunta de pesquisa abordada foram: Índia, Turquia, Macedônia do Norte, China, Estados Unidos da América, Irã, Sérvia, Brasil e Vietnã. Porém, isso não significa que nestes países há uma ocorrência maior de indivíduos com IRC. Na verdade este dado demonstra quais são os países que mais investem no diagnóstico e tratamento precoce da IRC, associando-a com a saúde bucal dos indivíduos [55].

A idade média dos participantes com IRC foi de 50,19 anos, demonstrando que essa é uma doença que atinge principalmente pessoas com idade mais avançada. Também foi verificado que essa condição afeta em proporção maior os indivíduos do sexo masculino, como também encontrado em estudo anterior [56]. Entretanto, estudos europeus apontaram uma prevalência maior da IRC em mulheres do que em homens [57]. Estudo prévio, no estado do Paraná/Brasil também identificou maior prevalência de IRC em indivíduos do sexo feminino. Tais diferenças de resultado quanto ao sexo instigam à reflexão da possibilidade de interferência genética e geográfica na incidência da IRC nas diferentes populações, uma vez que os indivíduos da região sul do Brasil são, em sua maioria, caucasianos e descendentes de colonizadores europeus. Outros estudos também têm apontado a associação de duas variantes genéticas como influenciadoras da nefropatia em afrodescendentes [58, 59]. A partir disso, fica evidente a necessidade de um levantamento da incidência da IRC em todas as regiões do país, uma vez que cada região do Brasil é composta por diferentes etnias. Desta forma, poder-se-ia identificar as características das macrorregiões, auxiliando no planejamento de medidas de tratamento e prevenção da IRC, priorizando as peculiaridades de cada local geográfico.

Segundo os resultados obtidos nos estudos avaliados, os indivíduos sistemicamente saudáveis apresentaram uma quantidade muito menor de lesões orais quando comparados ao grupo de pacientes com IRC. Porém, nenhuma lesão mostrou prevalência significativa a ponto de ser considerada uma característica específica dos portadores de IRC (lesão patognomônica). Ademais, existem poucos estudos comparando a prevalência das alterações bucais nesses pacientes, impedindo que se tenha um conhecimento mais sólido a respeito dos problemas estomatognáticos e das necessidades orais dos mesmos. As lesões orais predominantes nos indivíduos com IRC, segundo os estudos incluídos na pesquisa, foram: palidez da mucosa, xerostomia, sangramento gengival, disgeusia, hálito urêmico e língua saburrosa [21, 23, 35,38].

A xerostomia é um dos problemas mais comumente apresentados em todos os pacientes com IRC pois ela é consequência da hipossalivação, do consumo de medicamentos e também da pouca ingestão de líquidos – este último faz parte das recomendações médicas aos indivíduos com IRC para que os mesmos mantenham um equilíbrio hídrico do organismo [30]. Já a palidez da mucosa é retratada na literatura como consequência da condição anêmica e da baixa produção de eritropoietina (uma glicoproteína que controla a produção de células vermelhas do sangue) nos indivíduos com IRC [16]. O sangramento gengival nesses indivíduos está relacionado à ocorrência aumentada de gengivite e periodontite. Este sangramento, além de ser consequência de uma higiene bucal ineficiente, também está associado na literatura a uma desregulação do produto cálcio-fosfato sérico, fatores estes que colaboram para a formação de cálculo dentário [60]. O hálito urêmico presente na maioria dos pacientes é justificado na literatura como uma consequência da presença elevada de ureia na saliva [36].

A vasão salivar média nos indivíduos com IRC foi significativamente mais baixa do que no grupo controle e ficou muito próxima dos valores relatados por estudos anteriores [7, 44]. Tais resultados justificam os achados referentes à disgeusia e à maior ocorrência de lesões nesses indivíduos, uma vez que a diminuição do fluxo salivar causa redução da preparação do bolo alimentar, redução do paladar e aumento da suscetibilidade das estruturas orais a doenças. Por outro lado, nenhum dos estudos incluídos na revisão avaliou a relação dos medicamentos utilizados pelos pacientes e sua ligação com a redução do fluxo salivar como foi feito no estudo de MIGUEL *et al.* [61], onde a partir da avaliação dos prontuários, foi identificado que cada paciente em hemodiálise fazia uso de pelo menos um medicamento que interferisse de forma negativa na vasão salivar, como anti-hipertensivos e antidepressivos. Além disso, os estudos deveriam ter feito a coleta da saliva estimulada e não estimulada, sendo que a maioria dos trabalhos optou apenas por uma ou outra, quando na verdade a análise das duas formas deixaria os dados e as possibilidades de comparação mais completos.

A quantidade de uréia, fosfato, proteínas totais, creatinina e proteína C reativa foi um pouco maior nos pacientes com IRC. Porém, não houve diferença significativa nos demais componentes salivares quando comparados ao grupo controle saudável. Além disso, por existirem poucos estudos que avaliam tais características salivares, é insustentável tratar tais achados como patognomônicos dos indivíduos com IRC [35, 7, 38, 43, 48, 50].

Os valores médios de pH salivar no grupo de estudo também tiveram diferenças quando comparados ao grupo controle. A saliva do grupo de estudo se mostrou mais alcalina, porém, ainda dentro do limite de variação aceitável. A alcalinidade salivar nesses indivíduos é decorrente da maior quantidade de ureia presente na saliva, a qual é degradada e transformada em amônia, consequentemente elevando o pH salivar [62]. Devido à alcalinidade da saliva, diminui a capacidade de deterioração da matéria orgânica presente no meio bucal, favorecendo a formação de tártaro e por conseguinte a presença de doença periodontal. Ademais, a presença da doença periodontal nesses indivíduos aumenta a quantidade de inflamação sistêmica, consequentemente elevando os valores de proteína C reativa e interleucinas [63]. A concentração de fosfato na saliva dos portadores de IRC também é mais elevada devido ao baixo fluxo salivar, uma vez que o fosfato é inversamente proporcional à taxa de fluxo salivar. Além disso, essa fosfatemia muitas vezes pode contribuir para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo em indivíduos em hemodiálise [30].

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

O pequeno número de estudos odontológicos em portadores de IRC limita a descrição de um padrão das condições orais desses indivíduos, impedindo que se possa traçar uma relação concreta das alterações bucais com o tratamento hemodialítico. Assim, é relevante que se realizem novos estudos clínicos sobre essa população e que se busque conhecer mais quais são as necessidades desses pacientes, uma vez que o número de indivíduos com IRC tem crescido no mundo todo. Também vale lembrar que o cirurgião-dentista tem papel fundamental na prevenção e tratamento de doenças bucais e que a odontologia hospitalar tem se mostrado uma ciência muito importante para o tratamento de doenças sistêmicas com implicações orais[62].

Conclusion

Os indivíduos com insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise são mais propensos a alterações tanto na quantidade como na qualidade da saliva, assim como são detentores de uma maior quantidade de lesões/alterações bucais. Porém, ainda existem poucos estudos referentes a esse tema e não é possível que se chegue a uma conclusão sólida sobre quais são as alterações mais prevalentes e podem ser consideradas características desses indivíduos. Assim, verifica-se a necessidade de mais estudos clínicos em portadores de IRC, por se tratar de uma população pouco explorada dentro do campo odontológico.

Conformidade com as Normas Éticas

Conflito de interesses: a autora Vanessa Cardoso dos Santos declara não haver conflito de interesses. O autor Diego José Gambin declara não haver conflito de interesses. A autora Keli Adriana Silvestre Casanova declara não haver conflito de interesses. O autor Felipe Colombo Vitali declara não haver conflito de interesses. A autora Thais Mageste Duque declara não haver conflito de interesses. A autora Micheline Sandini Trentin declara não haver conflito de interesses. O autor João Paulo De Carli declara não haver conflito de interesses.

References

- 1) Jones DJW, Butler LT, Harris JP and Vaux EC (2015) Latent learning in End Stage Renal Disease (ESRD). *Physiology & Behavior* 142:42-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.01.033>
- 2) Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS and Hobbs FD (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 11:e0158765. doi: [10.1371/journal.pone.0158765](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765)
- 3) Liu ZH (2013) Nephrology in china. *Nature reviews Nephrology* 9:523-8. doi: [10.1038/nrneph.2013.146](https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.146)
- 4) Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA and Mill JG (2016) Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *Journal of epidemiology and community health* 70:380-9. doi: [10.1136/jech-2015-205834](https://doi.org/10.1136/jech-2015-205834)
- 5) Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, Obata Y, Mitsunari K, Matsuo T, Ohba K, Mukae H, Yoshimura A, Nishino T and Sakai H (2019) Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences* 20:3413.
- 6) Queiroz SMA, Adriana Gomes; Andrade, Ana Luiza Dias Leite de; Gordón-Núñez, Manuel Antonio; Freitas, Roseana de Almeida; Galvão, Hébel Cavalcanti. (2013) Influence of dialysis duration and parathyroid hormone on the clinical and radiographic oral conditions of pre-transplant patients with chronic kidney disease. *Braz J Oral Sci* 12:125.
- 7) Kumar T, Kishore J, Kumari M, Rai A, Rai S and Jha A (2020) Evaluation of salivary flow rate, pH, and buffer capacities in end-stage renal disease patients versus control - A prospective comparative study. *Journal of family medicine and primary care* 9:2985-2989. doi: [10.4103/jfmpe.jfmpe_242_20](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_242_20)
- 8) Yamashita JM, Moura-Grec PGd, Capelari MM, Sales-Peres A and Sales-Peres SHdC (2013) Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática. *Revista de Odontologia da UNESP* 42:211-220.
- 9) Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P and Lindholm B (2011) Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6:218-26. doi: [10.2215/cjn.05470610](https://doi.org/10.2215/cjn.05470610)
- 10) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J and Moher D (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine* 6:e1000100. doi: [10.1371/journal.pmed.1000100](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100)
- 11) HUTTON BS, G.; CALDWELL, D. M.; CHAIMANI, A.; SCHIMID, C. H.; CAMERON, C.; IOANNIDIS, J. P.; STRAUS, S.; THORLUND, K.; JANSEN, J.P.; MULROW, C.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; GOTZSCHE, P. C.; DICKERSIN, K.; BOUTRON, I.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. (2015) The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Annals of Internal Medicine* 162:777-784. doi: [10.7326/m14-2385](https://doi.org/10.7326/m14-2385) %m 26030634
- 12) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA and Group P-P (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 4:1. doi: [10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1)
- 13) Higgins JPT GS (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* . The Cochrane Collaboration, 2011.
- 14) Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. (2020) Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). . *JBIManual for Evidence Synthesis* JBI, 2020

- 15) Tufanaru C MZ, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. (2020) Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis.
- 16) Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N and Penumarty S (2015) Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 19:297-301. doi: 10.4103/0972-124x.154178
- 17) Assareh AA, Haybar H, Malekzadeh H, Yazdanpanah L and Bozorgmanesh M (2014) No Relationship between Serum and Salivary β 2- Microglobulin Levels in A Sample of Adult Diabetic Men with Chronic Kidney Disease without Renal Replacement Therapy. *Cell journal* 16:179-86.
- 18) Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Ecder T, Yildiz A and Ark E (2002) Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 91:210-4. doi: 10.1159/000058394
- 19) Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A and Ark E (2004) Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clinical nephrology* 62:380-3. doi: 10.5414/cnp62380
- 20) Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, Bozfakioglu S, Issever H and Yildiz A (2009) Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 29:472-9.
- 21) Belazelkovska A, Popovska M, Spasovski G, Masin-Spasovska J, Cekovska S, Atanasovska-Stojanovska A, Mitic K and Radojkova-Nikolovska V (2014) Oral and Salivary Changes in Patients with Chronic Kidney Disease. *BANTAO Journal* 12:97-102. doi: <https://doi.org/10.2478/bj-2014-0019>
- 22) Bibi G, Green Y and Nagler RM (2008) Compositional and oxidative analysis in the saliva and serum of predialysis chronic kidney disease patients and end-stage renal failure patients on peritoneal dialysis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 12:164-70. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00564.x
- 23) Block GA, Persky MS, Shamblin BM, Baltazar MF, Singh B, Sharma A, Pergola P, Smits G and Comelli MC (2013) Effect of salivary phosphate-binding chewing gum on serum phosphate in chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice* 123:93-101. doi: 10.1159/000351850
- 24) Bruzda-Zwiech A, Szczepańska J and Zwiech R (2018) Xerostomia, thirst, sodium gradient and inter-dialytic weight gain in hemodialysis diabetic vs. non-diabetic patients. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 23:e406-e412. doi: 10.3290/j.qi.a4192010.4317/medoral.22294
- 25) Chen CC, Hsieh JC, Chao CH, Yang WS, Cheng HT, Chan CK, Lu CJ, Meng HF and Zan HW (2020) Correlation between breath ammonia and blood urea nitrogen levels in chronic kidney disease and dialysis patients. *Journal of breath research* 14:036002. doi: 10.1088/1752-7163/ab728b
- 26) Chen W, Laiho S, Vaittinen O, Halonen L, Ortiz F, Forsblom C, Groop PH, Lehto M and Metsälä M (2016) Biochemical pathways of breath ammonia (NH₃) generation in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Journal of breath research* 10:036011. doi: 10.1088/1752-7155/10/3/036011
- 27) Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ and Lee SY (2005) Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 99:689-95. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.078
- 28) Souza CR, Libério SA, Guerra RN, Monteiro S, Silveira EJ and Pereira AL (2005) [Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis]. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992) 51:285-9. doi: 10.1590/s0104-42302005000500021

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

- 29) Eltas A, Tozoğlu U, Keleş M and Canakci V (2012) Assessment of oral health in peritoneal dialysis patients with and without diabetes mellitus. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 32:81-5. doi: 10.3747/pdi.2010.00113
- 30) Epstein SR, Mandel I and Scopp IW (1980) Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *Journal of periodontology* 51:336-8. doi: 10.1902/jop.1980.51.6.336
- 31) Eraly SM, Hegde MN, Shetty P, Bhat R and Shetty A (2018) Evaluation Of Salivary Parameters And Oral Health Status In Adult Hemodialysis Patients. *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES* 9:1468-1475.
- 32) Fregoneze AP, de Oliveira Lira Ortega A, Brancher JA, Vargas ET, de Paula Meneses R and Strazzeri Bönecker MJ (2013) Sialometric analysis in young patients with chronic renal insufficiency. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry* 33:118-22. doi: 10.1111/scd.12008
- 33) Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A and Sargolzaie F (2017) Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *Journal of clinical and experimental dentistry* 9:e207-e210. doi: 10.4317/jced.53215
- 34) Imirzalioglu P, Onay EO, Agca E and Oguş E (2007) Dental erosion in chronic renal failure. *Clinical oral investigations* 11:175-80. doi: 10.1007/s00784-007-0100-9
- 35) Kaushik A, Reddy SS, Umesh L, Devi BK, Santana N and Rakesh N (2013) Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study. *Indian journal of nephrology* 23:125-9. doi: 10.4103/0971-4065.109421
- 36) Kho HS, Lee SW, Chung SC and Kim YK (1999) 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 endodontics* 88:316-9. doi: 10.1016/s1079-2104(99)70035-1
- 37) Khozaymeh F, Mortazavi M, Khalighinejad N, Akhavankhaleghi M and Alikhani M (2016) Salivary levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing hemodialysis. *Dental research journal* 13:69-73. doi: 10.4103/1735-3327.174720
- 38) Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I and Cankovic M (2019) Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology* 102:205-211. doi: 10.1186/s12882-019-1546-010.1016/j.archoralbio.2019.04.021
- 39) Nandan RK, Sivapathasundharam B and Sivakumar G (2005) Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients under going haemo dialysis and kidney transplant. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research* 16:77-82.
- 40) Nct (2018) Effects of Photobiomodulation in Salivary Analysis of Chronic Renal Failure Patients. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647813>.
- 41) Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Honkanen E, Vesterinen M, Furuholm JO, Tervahartiala T, Sorsa T and Ruokonen HM (2015) Periodontal Inflammatory Burden and Salivary Matrix Metalloproteinase-8 Concentration Among Patients With Chronic Kidney Disease at the Predialysis Stage. *Journal of periodontology* 86:1212-20. doi: 10.1902/jop.2015.150285
- 42) Oh MY and Cho M-K (2019) Effects of Gargling with an Aroma Solution on Xerostomia, Halitosis, and Salivary pH in Hemodialysis Patients A Randomized Controlled Trial. *The Open Nursing Journal* 13:1-9.
- 43) Pallos D, Leão MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C and Ruivo GF (2015) Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Archives of oral biology* 60:1784-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.09.008

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

- 44) Pereira-Lopes O, Simões-Silva L, Araujo R, Correia-Sousa J, Braga AC, Soares-Silva I and Sampaio-Maia B (2019) Influence of dialysis therapies on oral health: a pilot study. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985) 50:216-223. doi: 10.1111/idh.1238010.3290/j.qi.a41920
- 45) Pham TAV and Le DD (2019) Dental condition and salivary characteristics in Vietnamese patients with chronic kidney disease. *International journal of dental hygiene* 17:253-260. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.04.02110.1111/idh.12380
- 46) Popovska M, Spasovski G, Orovcane N, Cekovska S, Simonceva M, Bexeti-Zendeli L, Masin-Spasovska E, Atanasovska-Stojanovska A, Radojkova-Nikolovska V and Mitic K (2013) Oral findings in end-stage renal disease. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite Oddelenie za medicinski nauki)* 34:85-91.
- 47) Rezaei F and Mohhamadi R (2018) Comparison of Saliva Nitric Oxide between Chronic Kidney Disease Before and After Dialysis and with Control Group. *The open dentistry journal* 12:213-218. doi: 10.4317/jced.5463310.2174/1874210601812010213
- 48) Rumiantsev VA, Esaian LK, Ziuz'kova ED, Leonova SO and Namestnikova IV (2013) [Impairment of oral cavity acid-base balance in patients with concomitant somatic diseases]. *Stomatologija* 92:22-6.
- 49) Schmalz G, Schiffers N, Schwabe S, Vasko R, Müller GA, Haak R, Mausberg RF and Ziebolz D (2017) Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *International dental journal* 67:186-193. doi: 10.1111/idj.12282
- 50) Shetty P, Hegde MN and Eraly SM (2018) Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients in an indian population. *Journal of clinical and experimental dentistry* 10:e419-e424. doi: 10.4317/medoral.2229410.4317/jced.54633
- 51) Swapna LA, Koppolu P and Prince J (2017) Oral health in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 28:1099-1105. doi: 10.2174/187421060181201021310.4103/1319-2442.215123
- 52) Temilola DO, Bezuidenhout K, Erasmus RT, Stephen L, Davids MR and Holmes H (2019) Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease. 20:387. doi: 10.1186/s12882-019-1546-0
- 53) Thorman R, Lundahl J, Yucel-Lindberg T and Hylander B (2010) Inflammatory cytokines in saliva: early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 110:597-604. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.07.007
- 54) Vesterinen M, Ruokonen H, Leivo T, Honkanen AM, Honkanen E, Kari K, Lindqvist C and Meurman JH (2007) Oral health and dental treatment of patients with renal disease. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985) 38:211-9.
- 55) Crews DC, Bello AK and Saadi G (2019) 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology* 41:1-9.
- 56) Aguiar LKd, Prado RR, Gazzinelli A and Malta DC (2020) Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 23.
- 57) Cepoi V, Onofriescu M, Segall L and Covic A (2012) The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. *International Urology and Nephrology* 44:213-220. doi: 10.1007/s11255-011-9923-z
- 58) Kao WHL, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, Coresh J, Patterson N, Tandon A, Powe NR, Fink NE, Sadler JH, Weir MR, Abboud HE, Adler SG, Divers J, Iyengar SK, Freedman BI, Kimmel PL, Knowler WC, Kohn OF, Kramp K, Leehey DJ, Nicholas SB, Pahl MV, Schelling JR, Sedor JR, Thornley-Brown D, Winkler CA, Smith MW, Parekh RS, Family Investigation of N and Diabetes Research G (2008) MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 40:1185-1192. doi: 10.1038/ng.232

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

- 59) Peralta CA, Katz R, DeBoer I, Ix J, Sarnak M, Kramer H, Siscovick D, Shea S, Szklo M and Shlipak M (2011) Racial and ethnic differences in kidney function decline among persons without chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 22:1327-34. doi: 10.1681/asn.2010090960

- 60) Antoniadis DZ, Markopoulos AK, Andreadis D, Balaskas I, Patrikalou E and Grekas D (2006) Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: Report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101:608-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.006>

- 61) Miguel LCM, Locks A and Neumann V (2006) Redução do fluxo salivar em hemodialisados. *Brazilian Journal of Nephrology* 28:20-24.

- 62) Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA and Furth SL (2012) CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 60:1002-1011. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.018

- 63) Craig RG, Pernat AM, Pecoits-Filho R, Levin NW and Kotanko P (2013) Periodontal diseases and systemic inflammation. *Seminars in dialysis* 26:23-8. doi: 10.1111/sdi.12022