

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

**AVALIAÇÃO DE BACTÉRIAS PERIODONTAIS DO  
COMPLEXO VERMELHO EM INDIVÍDUOS COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: UMA  
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.

Aluno – Daniela Dal Olmo Merib

Orientadora – Profa. Dra. Micheline Sandini Trentin

Co-orientador: Me. Diego José Gambin

**Passo Fundo, Setembro de 2021.**

## Sumário

<b>1. TÍTULO</b> .....	3
<b>2. EQUIPE EXECUTORA</b> .....	3
<b>2.1. Aluno</b> .....	3
<b>2.2. Orientador</b> .....	3
<b>2.3. Co-orientador</b> .....	3
<b>3. RESUMO</b> .....	4
<b>4. PROBLEMA DE PESQUISA</b> .....	4
<b>5. JUSTIFICATIVA</b> .....	5
<b>6. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	6
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>7.1. Objetivos gerais</b> .....	17
<b>7.2. Objetivos específicos</b> .....	17
<b>8. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	17
<b>9. RESULTADOS</b> .....	23
<b>10. DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>11. CONCLUSÃO</b> .....	31
<b>12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	31
<b>13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO</b> .....	38
<b>14. ANEXOS</b> .....	38

# RELATÓRIO FINAL

## 1. TÍTULO

Avaliação de bactérias periodontais do complexo vermelho em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise: uma revisão sistemática e metanálise

## 2. EQUIPE EXECUTORA

### 2.1. Aluno

Daniela Dal Olmo Merib

Matricula: 160714

### 2.2. Orientador

Profa. Dra. Micheline Sandini Trentin

Matricula: 3190

### 2.3. Co-orientador

Me. Diego José Gambin

Matricula: 133179

### 3. RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica é uma enfermidade complexa e a doença periodontal pode ser um agravante para essa condição. **Objetivos:** Esta revisão de literatura avaliou o perfil da microbiota periodonto-patogênica em estudos com indivíduos em hemodiálise, dando ênfase a alguns dos principais patógenos periodontais do complexo vermelho (*Treponema denticola*, *Tannarella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*). **Materiais e métodos:** Para essa revisão de literatura sistemática, utilizou-se como estratégia de busca as seguintes bases de dados: Lilacs, PubMed, Scielo, Scopus e Web of Science, sendo pesquisadas de dezembro de 2020 até fevereiro de 2021 por meio de dois revisores independentes (DDM e JOM). Foram incluídos artigos publicados desde 2007 até 2017 somente na língua Inglesa, dando preferência para estudos transversais. Além disso, uma análise quantitativa por meio de metanálise foi realizada. **Resultados:** após a comparação dos resumos e leitura na íntegra 5 estudos foram finalmente incluídos. Os microrganismos do complexo vermelho foram investigados e *Tannarella forsythia* foi o patógeno mais predominante em bolsas periodontais de pacientes em hemodiálise com prevalência de 56,37%, seguido de *Porphyromonas gingivalis* com 49,45% e por último *Treponema denticola* com 29,11%. **Palavras-chave:** Doença periodontal. Bolsa periodontal. Doença renal crônica. Hemodiálise. Microrganismos.

### 4. PROBLEMA DE PESQUISA

Existe uma relação bidirecional entre doença periodontal e doença renal crônica (FISHER *et al.*, 2010). Patógenos periodontais conseguem entrar na circulação sanguínea e causar alguma inflamação sistêmica silenciosa (HAJIHENGALLIS, 2015). De modo geral, a doença periodontal ocorre mais frequentemente em pessoas portadoras de doença sistêmica, em especial a doença renal crônica (DRC). Estudo prévio afirma que a doença periodontal é um fator de risco independente da população exposta (ANDRONOVICI *et al.*, 2018). Com isso, há uma necessidade do profissional conhecer a microbiota presente na associação da doença periodontal com a doença renal crônica (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; ISMAILL *et al.*, 2015). CASTILLO *et al.* (2007) notaram em seu estudo uma diferença estatisticamente significativa no grau de higiene bucal de doentes renais crônicos.

Até o momento existem poucos estudos sobre a microbiota oral em pacientes com doença renal crônica e doença periodontal (CASTILLO *et al.*, 2007). Assim, a

presente revisão buscou investigar os patógenos periodontais do complexo vermelho que estão envolvidos na doença periodontal em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise, a fim de traçar uma definição microbiológica desses microrganismos e entender seu papel nessa relação.

Isto posto, pode haver uma prevalência do complexo vermelho na microbiota presente em bolsas periodontais em doentes renais crônicos em hemodiálise com aqueles que não fazem hemodiálise?

## **5. JUSTIFICATIVA**

A existência de possíveis doenças periodontais ou de qualquer alteração de saúde bucal pode apresentar focos de infecções aos indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise, os quais são extremamente suscetíveis (SOWELL, 1982). A periodontite é uma fonte potencial de inflamação sistêmica permanente que contribui para o desenvolvimento de doenças renais crônicas (CHOPRA e SIVARAMAN, 2019). Há uma necessidade de avaliar a doença periodontal em indivíduos com DRC em hemodiálise, possibilitando assim garantir uma melhor terapia de suporte para essa população (KIM *et al.*, 2017). Apesar das especulações de que a doença renal crônica está intimamente associada à ocorrência de progressão da doença periodontal, características patológicas detalhadas no nível molecular e o significado clínico de doença periodontal em indivíduos com doença renal crônica não são totalmente compreendidos (KITAMURA *et al.*, 2019). Quando se refere à microbiota oral sabe-se que ela desencadeia um papel importante na doença periodontal. Com isso, há uma necessidade de verificar a prevalência desses patógenos, já que há poucos estudos na literatura sobre os microrganismos associados à DRC em pessoas com doença periodontal (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; ISMAIL *et al.*, 2015).

Assim, através dessa revisão, pode-se compreender melhor a situação de pacientes com condições renais crônicas e doença periodontal, além disso, identificar e analisar os complexos bacterianos envolvidos e que são prevalentes, contribuiria para elaborar estratégias de prevenção, abordagem e tratamento odontológico para indivíduos que estejam sob hemodiálise.

## 6. REVISÃO DE LITERATURA

### 6.1. Doença Renal Crônica

A insuficiência renal crônica representa uma alteração na estrutura renal que provoca redução ou limitação da capacidade de filtração glomerular dos rins, causando uremia, que é caracterizada pelo acúmulo no sangue de substâncias que deveriam ser excretadas pelos rins (MESQUITA *et al.*, 2000). A doença renal crônica é reconhecida como uma redução irreversível dos néfrons funcionais (KITAMURA *et al.*, 2019).

Os profissionais da saúde aconselham os pacientes a reduzir o risco de doença renal crônica através da cessação do tabagismo, modificação de dieta, exercícios físicos, terapia medicamentosa para hipertensão, além de um bom controle glicêmico para indivíduos com diabetes (FISHER *et al.*, 2010).

Indivíduos com doença renal crônica apresentam imunidade prejudicada contra bactérias e vírus (KITAMURA *et al.*, 2019). A uremia provoca imunodeficiência devido ao aumento de substâncias tóxicas na corrente sanguínea, assim, pacientes com este distúrbio apresentam resposta imune suprimida. A doença renal crônica também pode apresentar algumas manifestações orais, como xerostomia, estomatite urêmica, alterações radiográficas dos ossos maxilares e formação de cálculo dentário (DIAS *et al.*, 2007).

Um estudo realizado na Polônia com 128 pacientes em hemodiálise, depois de analisar o prontuário médico dos indivíduos, verificou que as principais causas de doença renal crônica foram: glomerulite crônica (23,5%), nefropatia diabética (14%), nefropatia intersticial (13%), hipertensão (12,5%) e outras (37%) (CHOLEWA *et al.*, 2018). Na Índia, outro estudo com 234 indivíduos submetidos à hemodiálise observou que 82,5% eram hipertensos, 57,3% eram diabéticos e 14,1% apresentavam outras condições sistêmicas (MANJUNATH *et al.*, 2013).

Com o objetivo de analisar a qualidade de vida de indivíduos com doença renal crônica, um estudo transversal realizado numa clínica de hemodiálise no interior da Bahia, aplicou um questionário em 105 doentes renais crônicos (60 homens e 45 mulheres). Foram avaliados os dados sociodemográficos, clínicos e qualidade de vida. As respostas foram codificadas e para análise de dados foi utilizado um software. Com relação aos aspectos clínicos foi possível evidenciar que dentre as comorbidades, a hipertensão arterial foi a mais prevalente, presente em 78,1% dos casos, seguida da diabetes mellitus, 27,8%. Os resultados mostraram que a DRC e o tratamento de

hemodiálise interferem na qualidade de vida dessas pessoas trazendo maiores prejuízos nas dimensões de função física e situação de trabalho (MARINHO *et al.*, 2017).

A DRC consiste em danificação renal e perda constante e irreversível da função dos rins. Em sua fase mais avançada os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do indivíduo. Nessa fase o paciente encontra-se intensamente sintomático (JUNIOR, 2004). Uma vez estabelecido esse diagnóstico médico, uma das opções de tratamento é a diálise e a hemodiálise, a última promove a filtração do sangue e remove produtos da degradação metabólica e o excesso de fluidos (LOPES *et al.*, 2014).

## **6.2. Doença Periodontal**

A doença periodontal é caracterizada por sua progressão de caráter inflamatório que acomete os tecidos periodontais ocasionando uma destruição dos tecidos conjuntivos do periodonto e do osso alveolar (KITAMURA *et al.*, 2019). A doença periodontal é considerada multifatorial (presença de bactérias, hospedeiro susceptível, biofilme associado, doenças sistêmicas, componentes ambientais, fatores comportamentais, entre outros) (CORDEL *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2014; OZMERIC *et al.*, 2018; DAHLEN *et al.*, 2019). O biofilme dental é um dos principais fatores para o desenvolvimento da periodontite (KOO *et al.*, 2017). A etiologia microbiana das doenças periodontais é inquestionável devido ao papel fundamental do biofilme dental no início da inflamação dos tecidos periodontais, mas somente a presença de microrganismos não é suficiente para que a doença ocorra. A resposta do hospedeiro modulada por uma variedade de condições locais, sistêmicas, ambientais e fatores ou não modificáveis é aquela que decide se a inflamação após o acúmulo de biofilme se manifesta e permanece como gengivite ou progride para periodontite (ISMAIL *et al.*, 2015). As bactérias estão relacionadas à regulação e contribuição na formação do biofilme oral (CUGINI *et al.*, 2019).

Um indicativo que marca o início da periodontite é a mudança drástica da flora microbiana da região. Os microrganismos *Streptococcus* e *Actinomyces* que são predominantes num periodonto saudável são substituídos gradativamente por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. As enzimas produzidas por esses microrganismos dissolvem as proteínas do hospedeiro e causam a destruição do tecido. Este processo de perda de inserção periodontal pode ser interrompido através da erradicação da microbiota patológica (LINDHE *et al.*, 2018).

### **6.3. Doença Renal Crônica e Doença Periodontal**

Existe uma relação bidirecional entre doença periodontal e doença renal crônica (FISHER *et al.*, 2008). A ulceração gengival na bolsa periodontal permite que as bactérias entrem na circulação sistêmica. Os leucócitos destroem antígenos estranhos na resposta imune, entretanto, alguns patógenos da doença periodontal como *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* podem sobreviver intracelularmente e usar macrófagos e células dendríticas como veículos, causando uma inflamação silenciosa (HAJISHENGALLIS, 2015). Ao mesmo tempo, a doença renal crônica é caracterizada por um estado inflamatório sistêmico persistente, mesmo na ausência de uma causa específica, portanto é plausível supor que a resposta inflamatória induzida pela doença periodontal possa aumentar a carga inflamatória total nesses pacientes (ISMAIL *et al.*, 2015). A presença de um processo infeccioso e inflamatório crônico, como a doença periodontal, pode influenciar de forma negativa na progressão da doença renal crônica, motivo pelo qual se destaca a necessidade de realização de uma abordagem multidisciplinar preventiva e intervencionista nesta população, enfatizando a importância da saúde bucal. Assim, a avaliação de risco periodontal seria uma ferramenta na elaboração de terapias periodontais individualizadas para uma melhor condição de saúde (SOUZA *et al.*, 2005).

Um estudo realizado na Polônia teve como objetivo analisar a associação entre condições periodontais e inflamação, estado nutricional e distúrbios do metabolismo de fosfato de cálcio em pacientes em hemodiálise. Foram analisados 128 pacientes em hemodiálise, esses foram divididos em dois grupos: dentados (n=103) com 43 mulheres e 60 homens e desdentados (n=25) com 18 mulheres e 7 homens. O exame odontológico foi realizado por um único dentista, devidamente calibrado, contendo o exame periodontal completo, incluindo parâmetros de higiene bucal e sangramento gengival. A avaliação dentária foi realizada antes da hemodiálise para excluir o efeito da heparina, rotineiramente usada no procedimento. De acordo com a situação periodontal encontrada, foram criados dois subgrupos: saudáveis/gengivite e periodontite. Entre os indivíduos dentados, a maioria (62,14%) apresentou gengivite e 36,9% periodontite moderada ou grave. Em conclusão, os dados mostraram alta prevalência e gravidade de doença periodontal em pacientes em hemodiálise. Existe uma considerável probabilidade de que a doença periodontal possa estar presente nos estágios iniciais da



doença renal crônica antes do início do tratamento de hemodiálise. É necessário reforçar a opinião de que a promoção de saúde bucal, a avaliação regular do dentista, programas e ações preventivas são úteis na mudança de comportamentos individuais e na redução da ocorrência da doença periodontal nesses pacientes que são de risco. Ainda assim, mais estudos são necessários para avaliar a contribuição da doença periodontal para o estado inflamatório em indivíduos sob tratamento de hemodiálise (CHOLEWA *et al.*, 2018).

No Maranhão, um estudo teve por objetivo avaliar a condição periodontal e a quantidade de IgA salivar de doentes renais crônicos em hemodiálise. Tendo em vista que as condições que afetam estes indivíduos (incluindo a doença periodontal) são fontes de infecções, podendo ter possíveis implicações na morbidade e mortalidade desses pacientes. A amostra foi constituída por 30 indivíduos que estavam sob tratamento de hemodiálise. Todos os voluntários foram submetidos a uma avaliação periodontal, que incluía os seguintes exames: índice de placa, índice gengival, índice de cálculo, Registro Periodontal Simplificado, envolvimento de furca, mobilidade e problemas mucogengivais. Quanto aos cuidados com a saúde bucal, observou-se que 80% dos voluntários escova os dentes de 2 à 3 vezes ao dia e costumam procurar um dentista em casos de dor, e somente 10% fazem o uso do fio dental. A respeito desta análise, nota-se que pacientes em hemodiálise apresentaram grande acúmulo de placa bacteriana e elevada formação de cálculo dentário, necessitando de tratamento periodontal como raspagem supra e subgengival. Sendo assim, indivíduos em hemodiálise precisam de atenção odontológica e orientações de higiene bucal e devem ser conscientizados da importância da saúde bucal na manutenção de sua saúde geral (SOUZA *et al.*, 2005).

Um estudo observacional longitudinal realizado em Iasi na Romênia teve por objetivo investigar a relação entre a doença renal crônica e a presença e gravidade da doença periodontal. Os indivíduos incluídos neste estudo foram divididos em 2 grupos, sendo um grupo de estudo composto por 59 doentes renais crônicos sob hemodiálise e, um grupo controle com 20 pessoas com doença periodontal e boa saúde sistêmica. Dados de saúde e demográficos foram obtidos através dos prontuários dos pacientes, ambos os grupos preencheram um questionário sobre sua dieta, higiene bucal e acesso a serviços odontológicos. Os dois grupos foram submetidos a exames odontológicos incluindo o periodontal. Cada dente presente foi avaliado em uma perspectiva periodontal através dos exames: mobilidade dentária, sangramento à sondagem,

hiperplasia, recessão gengival e profundidade de sondagem. A doença periodontal foi classificada como leve, moderada ou grave. O grupo de teste apresentou algum sinal de inflamação em 75% dos dentes existentes. A hiperplasia gengival estava presente em 43% dos dentes e o sangramento gengival em 61,3%. Nesse grupo, 4 indivíduos (6,77%) apresentaram forma leve de periodontite, 22 (37,28%) forma moderada e 33 indivíduos (55,93%) periodontite grave. Quanto ao grupo controle, 76% apresentaram forma moderada de periodontite, 14% apresentaram forma leve e apenas 10% periodontite grave. Esses dados são consistentes com a literatura, ainda que somente para um grupo pequeno. Porém, ainda há necessidade de uma avaliação mais aprofundada para vincular dados clínicos, marcadores inflamatórios e dados subjetivos de pacientes renais crônicos (ANDRONOVICI *et al.*, 2018).

Em Mangalore, na Índia, um estudo foi realizado com o objetivo de avaliar o status periodontal em pacientes submetidos à diálise renal. Foram selecionados 234 indivíduos submetidos à hemodiálise, sendo que 60% eram homens e 40% mulheres. Os sujeitos preencheram o questionário pessoal de histórico médico e odontológico. A história pessoal incluía o estado de higiene bucal e a perda de dentes. O estado de saúde periodontal dos voluntários foi avaliado através do CPITN (Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento). Após análise, o índice não mostrou diferença significativa entre pacientes do sexo masculino e feminino. Os resultados mostraram prevalência de gengivite moderada a grave e periodontite moderada nos pacientes renais. Os indivíduos sob tratamento de hemodiálise, são pacientes clinicamente complexos, que apresentam um desafio ao cirurgião dentista para o manejo de sua condição bucal. Portanto, é fundamental a comunicação entre profissionais da odontologia e médicos nefrologistas para estabelecerem a melhor conduta e abordagem para que a manutenção periodontal ocorra, pois, a deterioração da saúde geral causa negligência na saúde bucal (MAJUNATH *et al.*, 2013).

#### **6.4. Microbiota da doença periodontal**

Os patógenos periodontais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da inflamação renal e na indução da disfunção renal (CHOPRA e SIVARAMAN, 2019), porém, existem poucos estudos sobre a microbiota oral em indivíduos com doença renal crônica (CASTILLO *et al.*, 2007). Sendo então, necessários mais estudos longitudinais e randomizados em humanos para fortalecer o

papel dos patógenos periodontais no agravamento de doenças sistêmicas (CHOPRA e SIVARAMAN, 2019).

Um estudo transversal com indivíduos com periodontite crônica realizado em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil teve como objetivo comparar as principais bactérias periodontais presentes em indivíduos com doença renal crônica e indivíduos sem a doença sistêmica. Esse estudo contou com um grupo controle de 19 pessoas sem indícios de doença sistêmica. 25 participantes tinham doença renal crônica e estavam no estágio pré-diálise (grupo pré-diálise) e 22 participantes com doença renal crônica estavam no grupo de terapia de substituição renal. Todos os grupos receberam avaliação médica (exames físicos e laboratoriais de sangue e urina). O exame odontológico foi realizado por um periodontista experiente, cego e único, e todos os dentes, exceto terceiros molares foram avaliados em 6 sítios usando uma sonda periodontal milimetrada e definindo a gravidade da doença com exame de profundidade de sondagem e nível de inserção. Foi realizado também a coleta de biofilme subgingival em bolsas periodontais  $\geq 5$  mm para análise PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). De acordo com a metodologia apresentada na literatura foi realizada a PCR para as seguintes bactérias: *Candida albicans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Nos resultados, verificou-se que *E. corrodens* foi o patógeno mais prevalente no grupo controle. No grupo pré-diálise, *E. corrodens* foi o patógeno mais prevalente (23 participantes), seguido por *P. gingivalis* (18), *C. albicans* (13), *T. denticola* (11), *T. forsythia* e *P. nigrescens* (9), *F. nucleatum* (4), *P. intermedia* (3) e *A. actinomycetemcomitans* (um participante). Por outro lado, o patógeno periodontal mais frequente no grupo de terapia de substituição renal foi *P. gingivalis* (22 participantes), seguido por *E. corrodens* (21), *C. albicans* (16), *T. forsythia* e *T. denticola* (15), *P. nigrescens* (14), *F. nucleatum* e *P. intermedia* (3) e *A. actinomycetemcomitans* (2 participantes). A frequência de bactérias foi maior nos grupos de participantes com periodontite crônica e doença renal crônica, mas, o nível de significância foi alcançado somente para *albicans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*. Esses resultados sinalizam a importância de exames regulares e cuidados com a boca em pessoas com doença renal crônica, para detecção e tratamento da periodontite, assim reduzindo a carga inflamatória (BASTOS *et al.*, 2011).

Em Granada na Espanha, foi realizado um estudo transversal com o objetivo de investigar se a doença renal crônica e a hemodiálise estão associadas à doença periodontal com sua microbiota mais complexa, quando comparadas a um grupo controle. A amostra consistiu em 52 indivíduos em hemodiálise e 52 no grupo controle. Os sujeitos passaram por exame clínico periodontal, amostras de biofilme subgingivais foram coletadas e analisadas através da reação em cadeia da polimerase (PCR), um teste para detectar os seguintes patógenos da doença periodontal: *Porphyromas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Amostras de biofilme subgingival e saliva foram coletadas para verificar a presença de *Candida* e *Enterobacteriaceae*. A maioria dos 104 sujeitos teve algum grau de perda de inserção periodontal  $\geq 3$  mm [11 (10,5%) apresentaram grave perda de inserção periodontal; 16 (15,4%) moderada perda de inserção periodontal; e 64 (61,5%) leve perda de inserção periodontal]. Apenas 13 (12,5%) apresentaram boa saúde periodontal. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os indivíduos em hemodiálise e o grupo controle em relação ao índice de sangramento, número de dentes ou porcentagem de perda de inserção periodontal  $\geq 3$  mm. Conclui-se que não é possível associar doença renal em estágio terminal a alterações periodontais mais graves. No entanto, foi encontrada diferença estatística no grau de higiene oral. Embora os indivíduos em hemodiálise apresentassem maior número de microrganismos periodonto-patogênicos do que nos controles correspondentes, uma duração prolongada de hemodiálise não teve uma relação estatisticamente significativa com a porcentagem de locais com perda de inserção periodontal  $\geq 3$  mm, microbiota específica ou composição do biofilme (CASTILLO *et al.*, 2007).

Foi realizado um estudo de coorte transversal e unicêntrico para avaliar o perfil de patógenos periodontais presentes em amostras de biofilme subgingival. Nesse estudo foram verificadas as seguintes bactérias: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Eubacterium nodatum* e *Fusobacterium nucleatum* em 70 indivíduos em dois grupos (1) pré-diálise com doença periodontal (n=35) e (2) sem doença periodontal (n=35). Foi utilizado testes por meio de PCR (Reação em cadeia da polimerase). Os voluntários passaram pelos seguintes exames periodontais: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de sangramento, índice de biofilme dental. Por fim, as amostras de

biofilme subgengival foram coletadas em bolsas periodontais profundas ativas em cada sextante. Os resultados desse estudo apontam que os microrganismos: *Treponema denticola*, *Tannarella forsythia* e *Parvimonas micra* ( $p=0,001$ ,  $p<0.001$  e  $p=0,003$ , respectivamente) estão associados à doença periodontal em indivíduos com doença renal crônica. A idade relacionada com o microrganismo *Tannarella forsythia* torna-se um fator de risco para doença periodontal (ISMAIL *et al.*, 2015).

Vários fatores renais têm sido propostos como possíveis modificadores da patogênese da doença periodontal em doentes renais. Evidências apoiam a alta prevalência de periodontite em pacientes com doença renal crônica (ARAUJO, *et al.*, 2015). Com isso, um estudo transversal teve por objetivo comparar microbiomas subgengivais de doentes renais crônicos com indivíduos sem a doença renal e com periodontite. Os participantes do estudo receberam um exame bucal que incluiu o número de dentes ausentes, pontuação da placa, profundidade de bolsa, sangramento à sondagem e nível gengival. Foram coletadas amostras de placa subgengival da bolsa mais profunda em dois quadrantes distintos. Dentro das limitações deste estudo não foi encontrado grandes diferenças no microbioma subgengival entre doentes renais crônicos e grupo controle (ARAUJO *et al.*, 2015).

Um ensaio clínico monocêntrico de dois braços com um período de acompanhamento de três meses realizado no Brasil, investigou o efeito da terapia periodontal não cirúrgica na composição da microbiota subgengival de doentes renais (DRC) com periodontite. Todos os participantes do estudo foram diagnosticados com periodontite, 16 estavam em pré-diálise (DRC) e 14 indivíduos não tinham evidência clínica de doença renal crônica. Ambos os grupos receberam terapia periodontal não cirúrgica realizada por um único periodontista experiente. A terapia periodontal envolveu instrução de higiene oral, raspagem supra e subgengival e aplainamento radicular com instrumentos manuais e foi concluída entre 6 a 8 semanas. As análises microbianas foram realizadas no início e três meses após o tratamento. Foram identificadas 49 espécies microbianas nas amostras subgengivais de biofilme. Os resultados microbiológicos foram lidos por um único examinador calibrado. Após o tratamento os dois grupos apresentaram melhora clínica significativa para doença periodontal, o grupo de doentes renais também apresentou melhora significativa na profundidade de bolsa. Aqueles com doença renal apresentaram níveis significativamente mais altos de várias espécies em locais que não responderam a terapia em comparação com locais que responderam, particularmente para as seguintes

espécies patogênicas: *T. Forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Fusobacterium ssp.* A composição microbiana dos indivíduos com doença renal crônica foi muito semelhante à do grupo controle, entretanto, menos espécies bacterianas foram afetadas pelo tratamento periodontal mecânico do que nos indivíduos sistematicamente saudáveis. Além do mais, as espécies patogênicas persistiram em altos níveis nos locais não responsivos do tratamento periodontal no grupo com doença renal crônica em comparação ao grupo controle (ARTESE *et al.*, 2012).

Um estudo pesquisou a microbiota oral na saliva de 77 participantes (18 com e 59 sem DRC) e testou sua associação com a doença renal crônica para identificar características microbianas que podem ser preditivas ao status de doença renal crônica. Foram coletadas amostras de saliva e raspados de placa dentária na interface dente/gengiva e utilizado o teste de Reação em Cadeia da polimerase. O estudo detectou uma composição distinta da microbiota em amostras de saliva associadas ao diagnóstico de DRC. Uma melhor compreensão do papel do microbioma oral na função renal pode lançar uma nova luz sobre a patogênese das doenças renais e ajudar no planejamento de novas intervenções destinadas a restaurar a simbiose oral no tratamento ou prevenção da doença renal crônica (HU *et al.*, 2017).

O objetivo de um estudo transversal realizado no Japão foi de investigar a associação entre periodontite, infarto cerebral e causa de doença renal em pacientes em hemodiálise, com enfoque nas características microbiológicas e imunológicas dessa doença. Foram incluídos neste estudo 21 pacientes que estavam sob tratamento de hemodiálise (8 com nefropatia diabética e 13 com nefropatia não diabética). Os participantes passaram por exame periodontal, exame de sangue e ressonância magnética cerebral. O exame periodontal foi realizado por um dentista experiente e incluiu profundidade de bolsa, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem. As amostras de placa subgengival foram coletadas e analisadas quanto aos patógenos periodontais *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, foi usado a PCR e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Verificou-se que os indivíduos com nefropatia diabética apresentavam mais *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* na placa dentária comparado com nefropatia não diabética. Além disso, os indivíduos com nefropatia diabética, apresentaram incidência significativamente maior de infarto cerebral. Os escores clínicos orais e radiográficos tenderam a ser mais altos entre o grupo nefropatia diabética. Patógenos periodontais, particularmente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, podem

desempenhar um papel, pelo menos uma parte, no desenvolvimento de infarto cerebral em pacientes japoneses em hemodiálise com nefropatia diabética (MURAKAMI *et al.*, 2013).

Um estudo realizado no Japão, teve por objetivo investigar bacteriologicamente o ambiente oral em indivíduos com doença renal e revelar a influência da hemodiálise na ocorrência de caries e doenças periodontais. Para isso, os sujeitos consistiam em dois grupos: doença e controle. O grupo doença consistia em 81 pacientes (hemodiálise: n=41, não hemodiálise: n=40) e o grupo controle era formado por 62 pessoas saudáveis sem quaisquer doenças sistêmicas. A pesquisa por patógenos periodontais se deu por meio de amostras de fluídos do sulco gengival coletadas com papel esterilizante e seis tipos de bactérias foram identificadas usando o método de PCR, sendo elas: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Treponema denticola*. Após análise e comparação de dados, o grupo doença demonstrou maior índice de placa e índice gengival, em relação a taxa de pacientes com periodontite, o grupo doença também foi mais elevado que o controle. *Tannerella forsythia*, *T. denticola* e *P. nigrescens* foram mais elevados no grupo doença. Os indivíduos em hemodiálise tiveram taxa de fluxo salivar significativamente menor dos que não fazem hemodiálise e tiveram taxas de detecção mais baixas de *P. gingivalis*, *T. denticola* e *P. nigrescens*. A higiene dos pacientes com doença renal mostrou-se inferior à do controle, eles tendem a ter um alto risco de doença periodontal e carie. O ambiente oral pode ser afetado pelo tratamento dialítico e suspeita-se que pacientes em hemodiálise tem, portanto, um risco elevado de carie mas um risco reduzido de doenças periodontais do que os pacientes não hemodialíticos no grupo de doença renal (TAKEUCHI *et al.*, 2007).

O objetivo de um estudo transversal realizado na Alemanha foi examinar indivíduos com insuficiência renal em hemodiálise (n=35) e após transplante renal (n=35) quanto ao seu comportamento de higiene oral, situação periodontal e dental. Todos os pacientes foram examinados em condições padronizadas por um dentista habilitado. Para a avaliação da condição periodontal foi utilizado uma sonda periodontal e realizados os exames de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e perda de inserção clínica, nos 6 sítios de cada dente. Foi coletada amostras de biofilme subgengival de bolsas periodontais mais profundas para análise PCR e 11 bactérias periodontais foram identificadas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella*

*intermedia*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga species*. Dos pacientes transplantados, 69% afirmaram ter feito tratamento odontológico antes do transplante e também apresentaram crescimento gengival significativamente maior que o grupo em hemodiálise. Embora a maioria dos pacientes tenha afirmado estar em contato regular com dentista, uma alta necessidade de tratamento periodontal foi encontrada, além disso, no grupo hemodiálise foi encontrada uma prevalência significativamente maior de *Parvimonas micra* e *Capnocytophaga specie*. Nenhum dos grupos desse estudo parece ter um comportamento de saúde bucal aumentado mostrando que é necessário um melhor tratamento e prevenção de doenças periodontais e dentais bem como programas de cuidados especiais (SCHMALZ *et al.*, 2016).

Na Alemanha, o objetivo de um estudo transversal foi avaliar a saúde dentária, condições periodontais, diferenças microbiológicas e parâmetros salivares de pessoas com ou sem diabetes submetidos a hemodiálise. O exame periodontal incluiu profundidade de sondagem, presença de sangramento e nível de inserção clínica, avaliado em 6 sítios por dente. Amostras de fluidos subgengivais de bolsas periodontais mais profundas foram coletadas a fim de identificar patógenos periodontais através de uma análise PCR. Periodontite moderada e grave foi detectada na maioria dos pacientes em ambos os grupos. *Porphyromonas gingivalis*, *P. micra* e *Capnocytophaga spp* teve uma prevalência significativamente maior em indivíduos sem diabetes. Desse modo, a presença de diabetes parece não ter influência decisiva na condição dental e periodontal de pacientes em hemodiálise. A má saúde periodontal dos pacientes desse estudo pode estar relacionada a insuficiência renal e a terapia de diálise (SCHMALZ *et al.*, 2017).

Um conhecimento e entendimento abrangente dos novos mecanismos patogênicos críticos por patógenos periodontais é de suma importância para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para o controle da periodontite e doenças sistêmicas associadas (CHOPRA e SIVARAMAN, 2019). Além disso, destaca-se a importância do exame regular na cavidade oral em pacientes com doença renal crônica para detecção e tratamento precoce da doença periodontal, o que pode contribuir para a diminuição da carga inflamatória em indivíduos com doença renal (BASTOS *et al.*, 2009).



## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivos gerais**

Avaliar o perfil da microbiota periodonto-patogênica em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise, a fim de correlacionar patógenos periodontais com o quadro clínico renal.

### **7.2. Objetivos específicos**

Essa revisão tem por objetivos específicos:

6.2.1 Analisar a inter-relação patogênica dos microrganismos do complexo vermelho na evolução da doença periodontal em indivíduos com DRC em hemodiálise.

6.2.2 Verificar a relação dos patógenos do complexo vermelho na doença periodontal em indivíduos com Doença Renal Crônica

6.2.3 Apresentar a prevalência dos patógenos presente no complexo vermelhos na associação da doença periodontal com DRC em indivíduos em hemodiálise.

## **8. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **8.1 Protocolo e Registro**

Esta revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o seguinte número de identificação CRD42020161794 e efetuada conforme as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA) (MOHER *et al*, 2009).

### **8.2 Critérios de Eleição**

Os critérios de eleição foram por meio de PICO (Participantes – dentes permanentes humanos com doença periodontal, Doença Renal Crônica; Intervenção ou Exposição – ensaios microbiológicos em bolsas periodontais; Comparação ou Controle – dentes permanentes humanos sem doença periodontal e paciente sem doença renal crônica; Primeiro Resultado – associação entre complexos microbiológicos específicos em bolsas periodontais com pacientes renais crônicos em hemodiálise e Tipos de Estudos Incluídos – estudos clínicos com coletas em pacientes humanos.

### 8.3 Questão Focada

Nessa revisão sistemática a seguinte pergunta foi abordada:

- Há uma prevalência do complexo vermelho na microbiota de bolsas periodontais de indivíduos em hemodiálise diferente dos que não fazem hemodiálise?

#### 8.3.1 Critérios de Inclusão

- I. Estudos que investigaram o perfil microbiológico em bolsas periodontais de pacientes com DRC e periodontite em dentes permanentes.
- II. Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada.

#### 8.3.2 Critérios de Exclusão

- I. Estudos em dentes decíduos.
- II. Estudo em dentes com ápice aberto.
- III. Estudos periodontais nos quais as bactérias dos complexos vermelhos, laranja e verde não são descritas.
- IV. Estudos que não associam microrganismos com DRC e hemodiálise.
- V. Revisões, relatos de caso, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências e pesquisas laboratoriais.
- VI. Estudos com inadequada prevalência estatística

### 8.4 Estratégia de Pesquisa

Entre 13 de dezembro de 2020 e 15 de fevereiro de 2021, as seguintes bases de dados foram pesquisadas: PubMed, Scopus, Web Of Science, Cochrane e Lilacs. As mesmas foram pesquisadas por meio de dois revisores independentes (D.D.M e J.O.M) utilizando termos MeSH e outras palavras chaves adaptadas de acordo com cada base de dado (**Tabela 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Logo após, as referências foram exportadas para um aplicativo específico para revisões sistemáticas (*Rayyan QCRI*; Ouzzani *et al.*, Doha, QATAR). Esse processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (F.C. V), a fim de adiantar a seleção de estudos e permitir a seleção duplo-cego nesse primeiro momento pelos dois revisores (D.D. M e J.O.M).

**Tabela 1.** Termos e estratégias de busca nas bases de dados (13 de dezembro de 2020).

<b>Base de Dados</b>	<b>Palavras – chave</b>
<b>PUBMED</b>	("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") AND ("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND ("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")
<b>SCOPUS</b>	TITLE-ABS-KEY("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") AND TITLE-ABS-KEY("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND TITLE-ABS-KEY("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR

---

"Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

**WEB OF SCIENCE**

TS=("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") AND TS=("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND TS=("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

**COCHRANE**

("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter

---

---

actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora") in Title Abstract Keyword AND ("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") in Title Abstract Keyword AND ("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") in Title Abstract Keyword

#### LILACS

tw=("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations" OR "hemodiálisis" OR "enfermedad renal crónica" OR "insuficiencia renal" OR "insuficiencia renal crónica" OR "diálisis renal" OR "hemodiálisis renal" OR "trasplante renal" OR "trasplantes renales" OR "hemodiálise" OR "doença renal crônica" OR "insuficiência renal" OR "insuficiência renal crônica" OR "diálise renal" OR "hemodiálise renal" OR "trasplante renal" OR "transplantes renais") AND tw("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally" OR "Periodoncia" OR "periodontal" OR "perio" OR "bolsa periodontal" OR "bolsas periodontales" OR "tejido periodontal" OR "enfermedad periodontal" OR "enfermedades periodontales" OR "vías" OR "periodoncio" OR "periodontitis" OR "Periodontalmente" OR "bolsas periodontais" OR "tecido periodontal" OR "doença periodontal" OR "doenças periodontais" OR "vias" OR "periodonto" OR "periodontite" AND tw=("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR

---

---

"Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

---

### **7.5 Seleção de estudos**

A seleção dos estudos passou por dois momentos. Primeiro através do aplicativo Rayyan QCRI ([https://rayyan.qcri.org/users/sign\\_in](https://rayyan.qcri.org/users/sign_in)), que resultou na busca inicial em 6.546, sendo 1806 duplicados, 4737 estudos foram lidos pelo seu título e resumo de forma independente e cega pelos revisores (D.D.M e J.O.M). Ao final da seleção individual dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor demonstrou os resultados. Houve um total de 11 estudos incluídos em comum e 20 estudos tiveram conflito. Os conflitos foram resolvidos através do terceiro revisor (D.J.G) e após isso 6 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Em um segundo momento, foi realizada a leitura completa dos 6 artigos pelos mesmos revisores (D.D.M e J.O.M) de forma independente e aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas e desacordos foram resolvidos por análise de um terceiro revisor para obter consenso (D.J.G). Desacordos referente a elegibilidade dos estudos foram resolvidos entre a equipe pesquisadora e a coordenadora da pesquisa (M.S.T).

### **8.6 Extração de dados**

A extração de dados de cada artigo selecionado foi realizada de forma independente pelos dois revisores (D.D.M e J.O.M). As variáveis extraídas de cada estudo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes (n, idade) e o resultado. Os resultados foram tabelados a fim de armazenar as informações encontradas e selecionadas.

### **8.7 Processo de coleta de dados e itens de dados**

A coleta de dados foi realizada por dois revisores de maneira independente (D.D.M e J.O.M). Os dados importantes referentes a cada estudo incluíam características do estudo (autores, ano de publicação, país), dos participantes (tamanho da amostra, idade e gênero), resultado e conclusões. Também foram coletadas informações das características periodontais como: profundidade de sondagem considerada, localização da bolsa periodontal, mobilidade dental, perda óssea, perda de nível de inserção clínica e sangramento gengival.

### **8.8 Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência**

Os dados extraídos foram avaliados por meio dos itens da Ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH ara Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>).

Foi adaptada as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidências dos artigos incluídos. Cada revisor (D.D.M e J.O.M) extraiu de forma independente os dados e casos de desacordos foram esclarecidos por um terceiro revisor (M.S.T). Scores foram atribuídos para qualidade metodológica de acordo com critérios pré determinados e ao final foi realizado um cálculo. Dessa forma, os artigos dentro de cada critério obtiveram um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0). O risco de viés foi categorizado como alto, quando o estudo atingiu até 49% da pontuação “sim”, moderado se atingiram de 50% a 69% da pontuação “sim” e baixo quando atingiu 70% da pontuação “sim”.

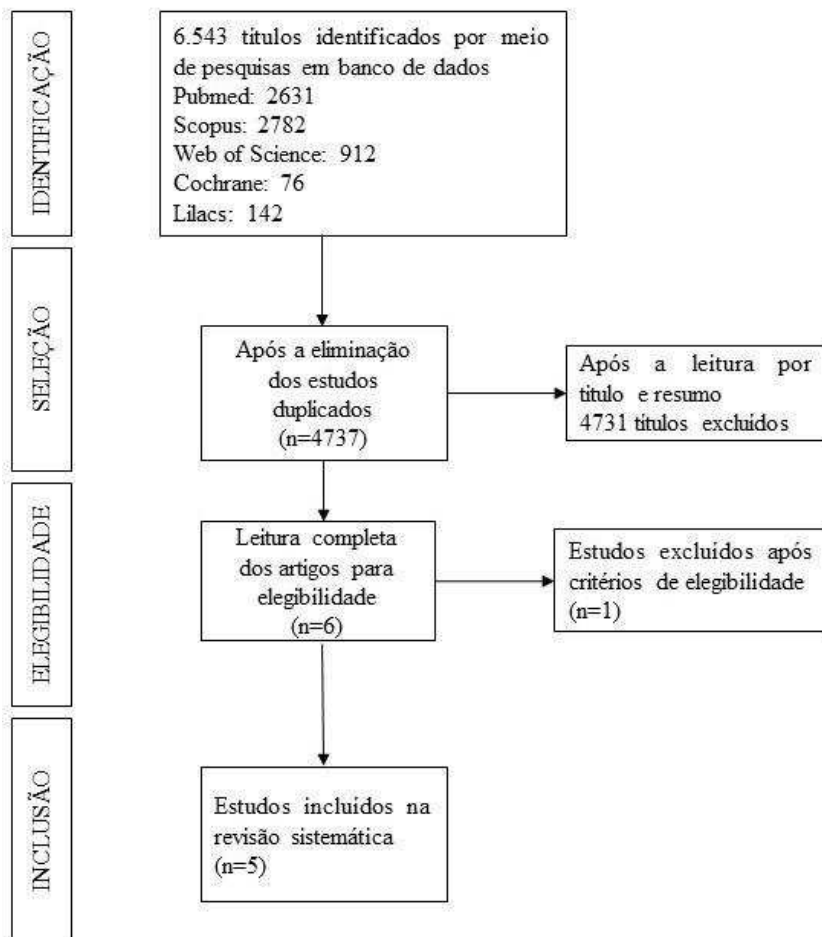
### **8.9 Análise estatística**

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 meta-análise será realizada com o 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 e GREEN, (2011). Assim, aplicamos o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

## **9. RESULTADOS**

A busca eletrônica inicial resultou em 6.543 artigos, sendo 2631 da base de dados PubMed, 2782 da base de dados Scopus, 912 da base de dados Web of Science, 142 da base de dados Lilacs e 76 da biblioteca Cochrane. Após a eliminação dos artigos duplicados (n=1806), um total de 4737 artigos foram lidos pelo seu título e resumo sendo que, 4731 foram excluídos por não abordarem e relacionarem os assuntos doença renal crônica, hemodiálise, periodontite e patógenos periodontais. Desse modo, 6 estudos foram considerados para leitura completa e possível inclusão. Entre esses estudos, após a leitura completa 1 artigo foi excluído e 5 foram inclusos na seguinte revisão (**Tabela 2, 3**). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na **Figura 1**.

**Figura 1.** Fluxograma de estratégia de pesquisa





### Estudos excluídos

Após a leitura completa dos 6 artigos selecionados e aplicação dos critérios de elegibilidade, 1 artigo foi excluído pelo seguinte critério: não abordar um grupo de estudo em hemodiálise. Desse modo, dos 6 artigos selecionados inicialmente apenas 5 foram utilizados para a seguinte revisão sistemática. As razões de exclusões dos artigos se encontram no **Quadro 2**.

### Estudos incluídos

Para a presente revisão, somente 5 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo que, um foi realizado no Brasil, um no Japão, um na Espanha e os outros dois na Alemanha. Todos os artigos investigaram a microbiota de bolsas periodontais em indivíduos com doença renal crônica que estavam sob hemodiálise. As características demográficas e metodológicas dos quatro estudos incluídos encontram-se na **Tabela 3**. De modo geral, os quatro estudos possuem design transversal e indicavam a presença de microrganismos usando unidades de medidas semelhantes como prevalência ou número de bactérias detectadas na bolsa periodontal, assim, uma análise quantitativa foi realizada.

**Quadro 2.** Razão de exclusão

<b>Primeiro autor</b>	<b>Razão de exclusão</b>
1. Castillo <i>et al.</i> (2007)	Incluído
2. Takeuchi <i>et al.</i> (2007)	Incluído
3. Bastos <i>et al.</i> (2011)	Incluído
4. Ismail <i>et al.</i> (2015)	Estudo que não associou microrganismos e DRC com a hemodiálise
5. Schmalz <i>et al.</i> (2016)	Incluído
6. Schmalz <i>et al.</i> (2017)- DM	Incluído
7. Schmalz <i>et al.</i> 2017- Não DM	Incluído

DM: Diabetes Mellitus.

**Tabela3.** Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos.

Referência	País	Etnia	Amostr as (n)	Método de deteção	Design de estudo	Sexo	Idade (média )
Takeuchi <i>et al.</i> (2007)	Japão	Tóquio	41	PCR	transversal	NR	61,6
Castillo <i>et al.</i> (2007)	Espanha	Granada	52	PCR	transversal	Masculino: 24 Feminino:28	61,5
Bastos <i>et al.</i> (2011)	Brasil	Juiz de For a - Minas Gerais	22	PCR	transversal	NR	56
Schmalz <i>et al.</i> (2016)	Alemanha	Goettingen	35	PCR	transversal	Feminino: 14 Masculino: 21	56,4
Schmalz <i>et al.</i> (2017)	Alemanha	Goettingen	93	PCR	transversal	Masculino:63 Feminino:30	66.7

**Legenda:** (NR): Não reportado; 1: (PCR) Reação em cadeia da polimerase.

### Características dos participantes dos estudos

As características clínicas periodontais dos estudos envolvidos nessa revisão estão descritas na **Tabela 4**.

### Risco de viés dos estudos incluídos e sua força de evidência

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão, estão brevemente descritos na **Tabela 5**, de acordo com a NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies.

**Tabela 4.** Características clínicas dos parâmetros periodontais

REFERÊNCIA	Bolsa Periodontal (BP)	Localização da BP	Mobilidade	Perda Óssea	Perda de nível de inserção clínica	Sangramento Gengival	Classificação
TAKEUCHI,et al.,2007	>4mm	+ de 1 sitio	NR	NR	Sim	NR	NR
CASTILLO, et al.,2007	>3mm	+ de 1 sitio	NR	NR	Sim	Sim	NR
BASTOS,et al.,2011	>5mm	+ de 1 sitio	NR	Sim	Sim	NR	PC
SCHMALZ,et al.,2016	NR	+ de 1 sitio	NR	NR	Sim	Sim	PM
SCHMALZ,et al.,2017	>3mm	+ de 1 sitio	NR	NR	Sim	Sim	PM; PS

NR: Não Reportado. PM: Periodontite Moderada. PS: Periodontite Severa. PC: Periodontite Crônica.

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

Questão	TAKEUCHI et al (2007)	CASTILLO et al (2007)	BASTOS et al (2011)	SCHMALZ, et al (2016)	SCHMALZ, et al, (2017)	TOTAL
1. Pergunta de Pesquisa	sim	sim	sim	sim	sim	4
2. População do estudo	sim	sim	sim	sim	sim	4
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	sim	sim	sim	sim	sim	4
4. Critérios de elegibilidade	sim	sim	sim	sim	sim	4
5. Tamanho da amostra	sim	sim	sim	sim	sim	4
6. Avaliação da exposição	NA	NA	NA	NA	NA	0
7. Prazo	NA	sim	sim	sim	NA	2
8. níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	NA	NA	NA	NA	NA	0
10. Avaliação de exposição repetida	NA	NA	NA	NA	NA	0
11. Medidas de resultado	sim	sim	sim	sim	sim	4
12. Cegamento dos avaliadores	NA	NA	NA	NA	NA	0
13. Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	NA	NA	0
14. Análise estatística	sim	sim	sim	sim	sim	4
<b>TOTAL</b>	7	8	8	8	7	

NA: Não Aplicado

### Características das medidas de resultados

Todos os estudos incluídos relataram presença e composição do biofilme subgingival, com isso uma análise quantitativa das espécies bacterianas foi realizada. (**Tabela 6**)

(Tabela 6) Prevalência de bactérias do complexo vermelho na bolsa periodontal

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I 2 (95% CI)	Intervalo de previsão
<b>Complexo Vermelho</b>					
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (n=6)	141	303	49,45% (21.15-78.11%)	90%(81-95%)	(0.98-98.98%)
<i>Tannerella forsythia</i> (n=6)	141	303	56.37% (34.99-76,61%)	88%(76-94%)	(5.35-96.73%)
<i>Treponema denticola</i> (n=5)	72	251	29.11% (12.35-54,47%)	81%(55-92%)	(0.74-95.75%)

## 10. DISCUSSÃO

Essa revisão se propôs a avaliar a microbiota periodontal patogênica em indivíduos que estão sob hemodiálise a fim de verificar a inter-relação de estudos e apresentar a prevalência das bactérias periodontais que compreendem o complexo vermelho. Existe uma relação de mão dupla entre a doença periodontal e a doença renal

crônica (FISHER *et al.*, 2010), a periodontite está associada a DRC (SHARMA *et al.*, 2021) e ainda são escassos os estudos sobre a microbiota bucal em pessoas com doença renal crônica e doença periodontal (CASTILLO *et al.*, 2007). Desse modo, existe uma necessidade de averiguar a prevalência dessas bactérias (BASTOS *et al.*, 2011; ISMAIL *et al.*, 2015) já que a inflamação periodontal pode afetar a função renal por meio da disseminação de microrganismos (KSHIRSAGAR *et al.*, 2007).

Após aplicado os critérios de exclusão pré estabelecido, 5 artigos foram selecionados para a presente revisão sistemática: CASTILLO *et al.*, 2007; TAKEUCHI *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; SCHMALZ *et al.*, 2016; SCHMALZ *et al.*, 2017. Sendo que esse último, com finalidade de organização e estatística de metanálise, foi dividido em dois grupos: grupo Sem Diabetes Mellitus e grupo com Diabetes Mellitus citados nesse texto e em tabelas como: SCHMALZ *et al.*, 2017 – Não DM e SCHMALZ *et al.*, 2017 – DM. Todos os estudos incluídos nessa revisão utilizaram o método PCR para identificação bacteriana. PCR é um teste microbiano que reconhece e quantifica espécies bacterianas por meio da amplificação gênica de fragmentos de DNA pré-determinados, com alta sensibilidade e especificidade (BELDRAN *et al.*, 2010).

As principais causas da doença renal crônica podem ser: glomerulite crônica, nefropatia diabética, nefropatia intersticial, entre outras (CHOLEWA *et al.*, 2018). Marinho *et al.* (2017) observaram em seu estudo com pacientes em hemodiálise que dentre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente seguida de diabetes mellitus. A DRC está intimamente relacionada à morte prematura e também a progressão para doença renal em estágio terminal (GO *et al.*, 2004).

Ainda não foi determinado se o tratamento e terapia periodontal podem influenciar na progressão da doença renal crônica (SHARMA *et al.*, 2021) no entanto, o tratamento periodontal reduz a inflamação sistêmica e melhora a taxa de filtração glomerular podendo assim contribuir para a melhora da DRC (DELBOVE *et al.*, 2021). Schmalz *et al.* (2016) notaram em seu estudo que embora a maioria dos pacientes do grupo hemodiálise e transplantados afirmassem estar em contato regular com dentista, uma alta necessidade de tratamento periodontal foi encontrada em ambos os grupos. Consequentemente é necessária uma melhor abordagem de prevenção a doenças dentais e periodontais direcionada a esse público.

A higiene bucal dos pacientes com doença renal mostrou-se inferior à do grupo controle saudável (TAKEUCHI *et al.*, 2007) e outro aspecto a ser considerado é que indivíduos com doença renal crônica apresentam imunidade prejudicada contra

bactérias e vírus (KITAMURA *et al.*, 2019). Pacientes em hemodiálise também são candidatos ao transplante renal e para evitar complicações causadas por intervenções odontológicas, uma avaliação odontológica antes do transplante é recomendada (GUGGENHEIMER *et al.*, 2003, 2005).

Patógenos periodontais conseguem entrar na circulação sanguínea e causar alguma inflamação sistêmica silenciosa (HAJIHENGALLIS, 2015). Existem diferentes tipos de biofilmes na natureza, alguns são úteis para o ser humano e outros estão associados com efeito potencialmente prejudiciais. A placa dentária é um biofilme de ocorrência natural que tem o poder de causar doença. Espécies do complexo vermelho são encontradas em maior proporção à medida que se move de supragengival para subgengival e da saúde para a doença (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2002). Espécies do complexo laranja precedem a colonização por espécies do complexo vermelho. O complexo vermelho exibe uma forte relação com profundidade de bolsa e sangramento à sondagem (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

No presente estudo/revisão sistemática a prevalência de bactérias do complexo vermelho foi: *T. denticola* (29.11%), *P. gingivalis* (49.45%) e *T. forsythia* (56.37%) demonstrando ser o patógeno mais prevalente.

*T. forsythia* é um anaeróbico gram-negativo membro da família *Cytophaga-Bacteroides* (TANNER *et al.*, 1986). É um dos habitantes mais proeminentes do biofilme subgengival que é crucial para causar a periodontite (PHAM *et al.*, 2010). A patogenicidade de *T. forsythia* está relacionada a sua capacidade de habitar a placa subgengival, obter nutrientes locais e interagir com outros membros do biofilme da placa, bem como escapar das defesas do hospedeiro (SUTHERLAND, 2001).

Castillo *et al* (2007) também concluíram em seu estudo que *T. forsythia* foi o patógeno com maior prevalência em indivíduos em hemodiálise e que esses pacientes apresentaram um maior número de microrganismos periodontopatógenos quando comparados a um grupo controle e não ligou a duração prolongada de hemodiálise com uma relação estatisticamente significativa com bolsas, microbiota específica ou composição do biofilme.

Takeuchi *et al* (2007) encontraram uma taxa de detecção de *T. forsythia*, *T. denticola* e *P. nigrescens* significativamente mais elevada no grupo doença do que no grupo controle. Também relatou que a taxa de detecção de todas as bactérias periodontais foi maior nos pacientes com doença renal. Provavelmente isso se deve a higiene bucal insatisfatória do grupo doença que foi demonstrado por índices elevados

de placa e índice gengival criando habitats de bactérias periodontais no ambiente oral fazendo com que elas se desenvolvam facilmente. No entanto, a taxa de detecção de bactérias periodontais foi menor em pacientes em hemodiálise.

*T. denticola* é um patógeno periodontal anaeróbico, uma espiroqueta e tem sido associada a doenças periodontais e sua progressão, juntamente com outras bactérias Gram-negativas. O acúmulo desses patógenos e seus produtos na bolsa periodontal pode tornar células do revestimento do periodonto altamente suscetíveis a lise e danos. *T. denticola* se adere aos fibroblastos e produz diversos fatores deletérios que podem contribuir para a virulência da bactéria (SELA, 2001).

Por outro lado, Bastos *et al*(2011) mostraram em seu estudo que o patógeno mais frequente no grupo hemodiálise foi *P. gingivalis* seguido de *E. corrodens* e *T. forsythia* e concluiu que as bactérias do complexo vermelho foram mais frequentes em pacientes com periodontite e doença renal crônica do que em indivíduos saudáveis. Além disso, mostrou que a periodontite foi mais grave em pacientes com DRC do que nos indivíduos saudáveis e que a periodontite é mais grave e está associada ao aumento da frequência de *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*. Da mesma forma, Ismail *et al* (2015), expôs que *T. denticola*, *T. forsythia* e *P. micros* foram significativamente associados a doença periodontal moderada e grave em indivíduos com DRC. Além do mais, idade e *T. forsythia* foram considerados fatores de riscos independentes para periodontite em pacientes com DRC.

*Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbia oral gram-negativa que participa da patogênese da periodontite. Essa bactéria pode se tornar altamente destrutiva e proliferar em um grande número de células em lesões periodontais, isso se deve ao seu arsenal de fatores de virulência especializados (MYSAK, *et al.*,2014).

Em contrapartida, Schmalz *et al*(2016) encontraram em sua análise microbiológica uma maior prevalência no grupo hemodiálise de *Parvimonas micra* e *Capnocytophaga*. E retificou que os pacientes em hemodiálise e transplantados não parecem ter um comportamento de saúde bucal aumentado.

O complexo vermelho mostrou uma relação mais forte com os parâmetros clínicos considerados mais significativos em diagnóstico periodontal (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

Schmalz *et al* (2017) encontraram periodontite moderada e grave na maioria dos pacientes em hemodiálise e *P. gingivalis*, *P. micra*, *E. nodatum* e *Capnocytophaga spec* teve uma prevalência significativamente maior em pacientes sem diabetes mellitus.

A periodontite não pode mais ser considerada simplesmente como uma infecção local que coloca em risco somente a dentição, ela está significativamente associada a várias condições sistêmicas e por isso, dentistas precisarão entender os diagnósticos médicos e ser competentes no manejo da periodontia e da história médica complexa desses pacientes (WILLIAMS; OFFENBACHER, 2000).

Por fim, como limitações metodológicas do estudo pode-se citar uma quantidade restrita de artigos incluídos nessa revisão sistemática, apontando, dessa forma, a necessidade de investigar mais o assunto aqui discutido.

## 11. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos e das limitações encontradas no presente estudo, dentre o complexo vermelho, *Tanerella forsythia* foi o patógeno mais predominante, com prevalência de 56,37% seguido de *Porphyromonas gingivalis* com 49,45% e por último *Treponema denticola* 29,11%.

Entender a prevalência e o perfil microbiológico dessas bactérias é importante para o auxílio do manejo da doença, bem como a elaboração de novas condutas e recursos terapêuticos aliados ao tratamento periodontal.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRONOVICI, A. M.; CĂRUNTU, I. D.; HURJUI, L.; VLAD, C.; FOIA, L. Comparative analysis of periodontal status in hemodialysis patients- A clinical approach. *Romanian J Oral Rehabil*, v. 10, n. 3, p. 57-68, 2018.

ARAUJO, M. V. F.; HONG, B-Y.; FAVA, P. L.; KHAN, S.; BURLESON, J. A.; FARES, G.; SAMSON, W.; STRAUSBAUGH, L. D.; DIAS, P. I.; LOANNIDOU. E. End stage disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrology*, v.16, n.80, 2015.

ARTESE, H. P. C.; SOUZA, C. O.; TORRES, M. C. M. B.; SILVA-BOGHOSSIAN, C. M.; COLOMBO, A. P. V. Effect of non-surgical periodontal treatment on the subgingival microbiota of patients with chronic kidney disease. *Bras. Oral res*, v.26, n.4, p.366-372, 2012.

BASTOS, J. A.; DINIZ, C. G.; BASTOS, M. G.; VILELA, E. M.; SILVA, V. L.; CHAOUBAH, A.; SOUZA-COSTA, D. C.; ANDRADE, L. C. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Arch Oral Biol*, v. 56, n. 8, p. 804-811, 2011.

BELDRAN, T. B. L.; NOGUEIRA, M. N. M.; SPOLIDORIO, L. C.; ESTRELA, C.; SPOLIDORIO, D. M. P. Patogenos periodontais: comparação entre cultura bacteriana e PCR em tempo real para teste diagnostic. *Rev Odontol Bras Central*, v.19, n.50, p.187-191, 2010.

CASTILLO, A.; MESA, F.; LIE'BANA, J.; GARCI'A-MARTINEZ, O.; RUIZ, S.; GARCI'A-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.

CHOLEWA, M.; MADZIARSKA, K.; OCZKO, M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *Journal of Applied Oral Science*, v.26, p.1-8, 2018.

CHOPRA, A.; SIVARAMAN, K. An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction. *Critical Reviews in Microbiology*, v.5, p.514-538, 2019.

DELBOVE, T.; GUEYFFIER, F.; JUILLARD, L.; KALBACHER, E.; BOULCH, D. M.; NONY, P.; GROSGEAT, B.; GRITSCH, K. Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in atients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLos One*, v.16, n.1, 2021.

CORGEL, J. O.; PUCHER, J. J.; RETHMAN, M. P.; REYNOLDS, M. A. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Base Dent Pract*, v. 12, n. 3, p. 20-28, 2012.



CUGINI, C.; SHANMUGAM, M.; LANDGE, N.; RAMASUBBU, N. The role of exopolysaccharides in oral biofilms. *J Dent Res*, v. 98, n. 7, p. 739-745, 2019.

DAHLEN, G.; BASIC, A.; BYLUND, J. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease. *J Clin Med*, v. 8, n. 9, p. 1339-1341, 2019.

DIAS, C. R.S.; SA, T. C.V; PEREIRA, A. L.; ALVES, C. M. Evaluation of oral condition of patients with chronic renal failure submitted to hemodialysis. *Rev Assoc Med Bras*, v.53, n.6, p.510, 1992.

FISHER, M. A.; TAYLOR, G. W.; PAPAPANOU, P. N.; RAHMAN, M.; DEBANNE, S. M. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *Journal of Periodontology*, v.79, n.9, p.1670-1678, 2008.

FISHER, M. A.; BORGNACKE, W. S.; TAYLOR, G. W. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v.19, n.6, p.519-526, 2010.

GO, A.S.; CHERTOW, G.M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C. E.; HSU, C.-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*, v.351, p.1296-1305, 2004.

GUGGENHEIMER, J.; EGHTEHAD, B.; STOCK, D. J. Dental management of the solid organ transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.95, n.9, p.383, 2003.

GUGGENHEIMER, J.; MAYHER, D.; EGHTEHAD, B. A survey of dental care protocols among US transplant centers. *Clin Transplant*, v.19, p.8-15, 2005.

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

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](http://www.handbook.cochrane.org).

HU, J.; IRAGAVARAPU, S.; NADKARNI, G. N.; HUANG, R.; ERAZO, M.; BAO, X.; VERGHESE, D.; COCA, S.; AHMED, M. K.; PETER, I. Location-Specific Oral Microbiome Possesses Features Associated With Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep*, v.3, n.1, p.193-204, 2017.

ISMAIL, F. B.; ISMAIL, G.; DUMITRIU, A. S.; BASTON, C.; BERBECAR, V.; JURUBITA, R.; ANDRONESI, A.; DUMITRIU, H. T.; SINESCU, I. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontitis in patients with chronic kidney diseases: A cross-sectional study. *Biomed Res Int*, v. 2015, n. [sn], p. 1-7, 2015.

JUNIOR, J. E. R. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J. Bras. Nefrol*, v.26, n.3, 2004.

KIM, Y. J.; MOURA, L. M.; CALDAS, C. P.; PEROZINI, C.; RUIVO, G. F.; PALLOS, D. Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Einstein*, v. 15, n. 2, p. 173-177, 2017.

KITAMURA, M.; MOCHIZUKI, Y.; MIYATA, Y.; OBATA, Y.; MITSUNARI, K.; MATSUO, T.; OHBA, K.; MUKAE, H.; YOSHIMURA, A.; NISHINO, T.; SAKAI, H. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney transplantation. *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 14, p. 3413, 2019.

KSHIRSAGAR, A. V.; OFFENBARCHER, S.; MOSS, K. L.; BARROS, S. P.; BECK, J. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function – The dental atherosclerosis risk in communities study. *Blood Purification*, v.25, n.1, p.125-132, 2007.

KOO, H.; ALLANB, R. N.; HOWLIND, R. P.; HALL-STOODLEYE, L.; STOODLEYF, P. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*, v. 15, n. 12, p. 740-755, 2017.

LINDHE, S.; BAGUL, N.; GUPTA, A. A.; BHAGAT, P.; KHEUR, S. Efficacy of ozone therapy on *Porphyromonas gingivalis* count in chronic periodontitis: An in vivo study. *J Oral Dis Mark*, v. 2, n. 1, p. 30-34, 2018.

LOPES, J. M.; FUKUSHIMA, R. L.; INOUE, K.; PAVARINI, S. C.; ORLANDI, F. S. Quality of life related to the health of chronic renal failure patients on dialysis. *Acta Paul Enferm*, v.27, n.3, p.230-6, 2014.

MANJUNATH, N.; SAHANA; NANAIAH, P. Prevalence of periodontitis in hemodialysis patients, *J Dent Med Sci*, v. 6, n. 4, p. 01-05, 2013.

MARINHO, C. L. A.; OLIVEIRA, J. F.; BORGES, J. E. S.; SILVA, R. S.; FERNANDES, F. E. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em hemodialise. *Rev Rene*, v.18, n.3, p.396-403, 2017.

MESQUITA, R. A.; CARVALHO, A. A.; PEREIRA, A. S.; ARAUJO, N. S.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Considerações odontológicas no atendimento ambulatorial de pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Pos-Grand*, v.7, n.4, p. 369-375, 2000.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D, G.; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, v.6, n.7, 2009.

MURAKAMI, M.; SUZUKI, J-I.; YAMAZAKI, S.; IKEZOE, M.; MATSUSHIMA, R.; ASHIGAKI, N.; AOYAMA, N.; KOBAYASHI, N.; WAKAYAMA,K.; AKAZAWA, H.; KOMURO, I.; IZUMI, Y.; ISOBE, M. High incidence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in patients with cerebral infarction and diabetic renal failure: a crosssectional study. *BMC Infect Dis*, v.13, p.557, 2013.

MYSAK, J.; PODZIMEK, S.; SOMMEROVA, P.; LYUYA, Y.; BARTOVA, J.; JANATOVA, T.; PROCHAZKOVA, J.; DUSKOVA, J. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*, v.2014, p.1-8, 2014.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

OZMERIC, N.; BISSADA, N.; SILVA, A. P. B. The association between inflammatory bowel disease and periodontal conditions: Is there a common bacterial etiology. *J Int Acad Periodontol*, v. 20, n. 2, p. 40-51, 2018.

PARK, J. B.; HAN, K.; PARK, Y. G.; KO, Y. Association between alcohol consumption and periodontal disease: the 2008 to 2010 Korea national health and nutrition examination survey. *J Periodontol*, v. 85, n. 11, p. 1521-1528, 2014.

PHAM, T. K.; ROY, S.; NOIREL, J.; DOUGLAS, I.; WRIGHT, P. C.; STAFFORD, G. P. A quantitative proteomic analysis of biofilm adaptation by the periodontal pathogen *Tannerella Forsythia*. *Proteomics*, v.10, p.3130-3141, 2010.

SCHMALZ, G.; KAUFFELS, A.; KOLLMAR, O.; SLOTTA, J.; VASKO, R.; MULLER, G.; KAAK, R.; ZIEBOLZ, D. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*, v.72, n16, p.1-9, 2016.

SCHMALZ, G.; SCHIFFERZ, N.; SCHWABE, S.; VASKO, R.; MULLER, G.; HAAK, R.; MAUSBERG, R.; ZIEBOLZ, D. Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *International Dental Journal*, 2017.

SELA, M. N. Role of Treponema denticola in periodontal diseases. *Rev Oral Biol Med*, v.12, n.5, p.399-413, 2001.

SHARMA, P.; FENTON, A.; DIAS, I. H. K.; HEATON, B.; BROWN, C. R.; SIDHU, A.; RAHMAN, M.; *et al.* Oxidative stress periodontal inflammation and renal function. *Journal of Clinical Periodontology*, v.3, n.48, p.357-367, 2021.

SOWELL, S.B. Dental care for patients with renal failure and renal transplants. *J Am Dental Assoc*, v.2, p.171, 1982.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A.D.; CUGINI, M. A.; SHIMITH, C.; KENT JR, R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, v.25, p.134-144, 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology*, v.28, p.12-55, 2002.

SOUZA, C. R. D.; LIBÉRIO, S. A.; GUERRA, R. N. M.; MONTEIRO, S. Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis. *Rev Assoc Med Bras*, v. 51, n. 5, p.285-289, 2005.

SUTHERLAND, I. W. The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment. *Trend Microbiol*, v.9, p.222-227, 2001.

TANNER, A. C. R.; LISTGARTEN, M. A.; EBERSOLE, J. L.; STRZEMPKO, M. N. *Bacteroides forsythus* um *Bacterioides fusiforme* de crescimento lento da cavidade oral humana. *Int J Syst Bacteriol*, v.36, p.213-221, 1986.

TAKEUCHI, Y.; ISHIKAWA, I.; SHINOZUKA, O.; UMEDA, M.; YAMAZAKI, T. Study of the oral microbial flora in patients with renal disease. *Nefrology*, v.12, p.182-190, 2007.

WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*, v.23, p.9-13, 2000.

### 13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

A aluna Daniela Merib desempenhou com muita dedicação sua revisão sistemática e metanálise. Apresentou uma adequada leitura e seleção dos artigos, resposta à questão focada e escrita do assunto estudado. Também realizou as alterações e sugestões da orientadora e co-orientador. Está de parabéns pelo trabalho.

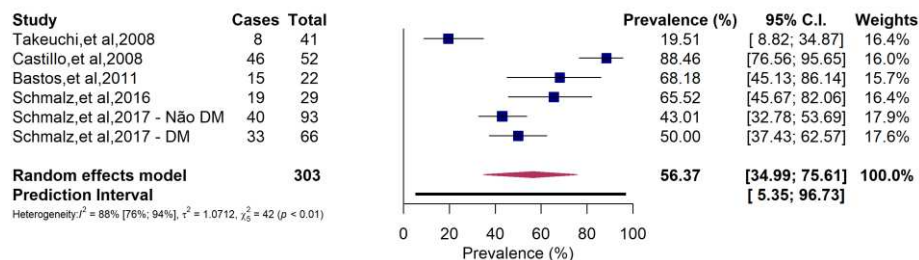
Nota: 9,5

*Micheline S. Trentin*

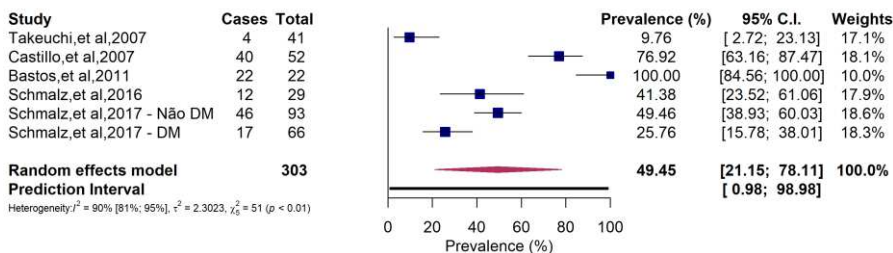
Prof. Dra Micheline Sandini Trentin

### 14. ANEXOS

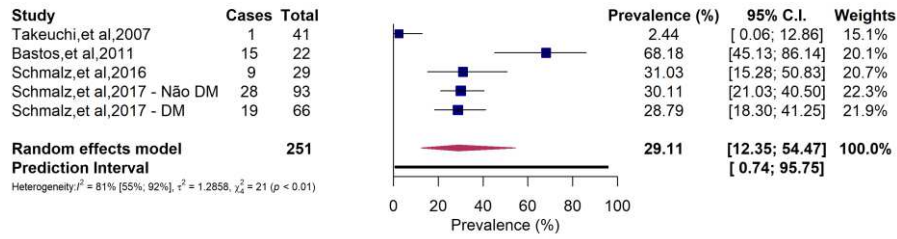
anexo 1 tabela metanálise T. forsythia



anexo 2 tabela metanálise P. gingivalis



### anexo 3 tabela metanálise T. denticola



### anexo 4 protocolo Revisão Sistemática

#### Systematic Review Protocol

##### TITLE PAGE

Title:

Prevalence of microbiological complexes in periodontal pockets in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a systematic review

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

Periodontal Disease; Periodontal relationship; Periodontal Pockets; Chronic Kidney Disease; Hemodialysis; Microorganisms; Microbiology; Bacteria; Biofilm; Red Complex; Orange Complex; Green Complex; Systematic Review.

Actual start date/ Anticipated completion date/Search:

From: August, 2020

To: November, 2021

Search: Up to January, 2022

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	email	Contributions (use the legend in the foot note)
1. Daniela Dal Olmo Merib	Graduate Program in Dentistry University of Passo Fundo (UPF)	daniela-merib@hotmail.com	1R
2. Caroline Mirek	Graduate Program in Dentistry University of Passo Fundo (UPF)	carolmirek@gmail.com	2R
3. Jayne de Oliveira Manica	Graduate Program in Dentistry University of Passo Fundo (UPF)	jaynemanica@hotmail.com	3R
4. Diego José Gambin	Postgraduate Program in Dentistry University of Passo Fundo (UPF)	diegojgambin@gmail.com	E
5. Joao Paulo De Carli	University of Passo Fundo (UPF)	joaodecarli@upf.br	E
6. Micheline Sandini Trentin	University of Passo Fundo (UPF)	tmicheline@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.

<b>Corresponding author</b>	<b>Address/email</b>
Diego José Gambin	R. Primo Lourenço Albarello, n.229, Santa Terezinha, Palmitinho- RS, 98430-000 Brazil diegojgambin@gmail.com
<b>Organizational affiliation of the review</b> University of Passo Fundo (UPF)	

Full title (not affilia

#### **METHODS**

**Question:** If applicable use the PICO acronym as a guide

Is there a prevalence of the in the microbiota of the red, green and orange complexes present in the periodontal pockets of chronic kidney patients undergoing hemodialysis with those not undergoing hemodialysis?

<b>PICO:</b>	
<b>Participants</b>	Human permanent teeth with periodontal disease, Chronic Kidney Disease
<b>Intervention or exposition</b>	Microbiological Assays in Periodontal Pockets
<b>Comparison or control</b>	None or Human permanent teeth without periodontal pockets, patient without Chronic Kidney Disease
<b>Primary Outcome</b>	Association between specific microbiological complexes in periodontal pockets with chronic kidney disease patients on hemodialysis.
<b>Types of Studies included</b>	Clinical trials and observational 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

Periodontal disease and chronic kidney disease (CKD) are inflammatory conditions that considerably affect the systemic health and quality of life of affected individuals. In general, periodontal disease occurs more frequently in people with CKD. However, the relationship between the two diseases is considered indeterminate. A previous study states that periodontal disease is a risk factor independent of the exposed population and it is noted that periodontal disease is multifactorial. However, several studies have shown an association between oral diseases and CKD, and regular oral care can be an important strategy to reduce CKD.

The oral microbiota is associated with the virulence of the oral biofilm, and the oral microorganisms interact with the host, and thus can develop periodontal disease. Thus, there is a need for the professional to know the microbiota present in the association of periodontal disease with CKD. Because, the specific bacterial presence together with other factors, such as poor oral hygiene can cause periodontitis through the formation of periodontal pockets and loss of insertion level, observed through the inflammatory mediators released by the endotoxins and lipopolysaccharides triggered in the tissue destruction process.

#### **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 studies that have investigated the microbiologic profile in periodontal pockets of CKD patients with Periodontal Lesion in permanent teeth.  
No time or language restriction will be applied.



**Exclusion criteria:**

1. Studies in primary teeth;
2. Studies in open apex teeth;
3. Periodontal studies in which bacteria of the red, orange and green complexes are not described;
4. Studies that do not associate microorganisms with chronic kidney disease in hemodialysis;
5. Reviews, case-reports, protocols, short communications, personal opinions, letters, posters, conference abstracts, and laboratory research.

**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) SCIELO
3. (X) LILACS
4. (X) Web of Science
5. (X) Science Direct
6. (X) Scopus
7. (X) Cochrane Do not use Cochrane for observational studies
8. ( ) PsycINFO
9. ( ) Livivo
10. ( ) Other \_\_\_\_\_

**Additional Literature:**

1. (X) Google Scholar web search
2. (X) OpenGrey

3. (X) Hand searches of bibliographies from included studies
3. (X) Experts
4. (X) Proquest (Dissertation and Theses)

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

#4	Search #1 AND #2 AND #3	
#3	Search "CDK" OR "Hemodialysis" OR "HD" OR "Chronic" OR "Chronic Kidney disease" OR "Renal Insufficiency" OR "haemodialysis" OR "Chronic renal failure" OR Renal dialysis OR " Renal haemodialysis" OR "Renal hemodialysis" OR "renal transplants"	
#2	Search "periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "pockets" OR "pocket" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" "disease" OR "diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "lesions" OR "injury" OR "Injuries" OR "relations" OR "Infections" OR "periodontitis" OR "periodontally" OR OR "pathologic"	
#1	Search "Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "red" OR "orange complex" OR "orange" OR "green complex" OR "green" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "complex" OR "bacteria" OR "microbiome" OR "microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque" OR "microflora" OR "flora" OR "bacteria" OR "16S" OR "metagenome" OR "Metagenomic" OR " Mult locus sequence typing" OR "ribotyping" OR "pathologic" OR "polymerase chain reaction" OR "PCR" OR "Real-time"	

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

1.  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%-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

1. BASTOS, J. A.; DINIZ, C. G.; BASTOS, M. G.; VILELA, E. M.; SILVA, V. L.; CHAUBAH, A.; SOUZA-COSTA, D. C.; ANDRADE, L. C. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. <i>Arch Oral Biol</i> , v. 56, n. 8, p. 804-811, 2011.
2. CASTILLO, A.; MESA, F.; LIEBANA, J.; GARCIA-MARTINEZ, O.; RUIZ, S.; GARCIA-VALDECASAS, J.; O'VALLE, F. Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. <i>Oral Diseases</i> , v. 13, n. 2, p. 198-205, 2007.
3. ISMAIL, F. B.; ISMAIL, G.; DUMITRIU, A. S.; BASTON, C.; BERBECAR, V.; JURUBITA, R.; ANDRONESI, A.; DUMITRIU, H. T.; SINESCU, I. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontics in patients with chronic kidney diseases: A cross-sectional study. <i>Biomed Res Int</i> , v. 2015, n. [sn], p. 1-7, 2015.
4. OZEMERIC, N.; BISSADA, N.; SILVA, A. P. B. The association between inflammatory bowel disease and periodontal conditions: Is there a common bacterial etiology. <i>J Int Acad Periodontol</i> , v. 20, n. 2, p. 40-51, 2018.
5. ANDRONOVICI, A. M.; CĂRUNTU, I. D.; HURJUI, L.; VLAD, C.; FOIA, L. Comparative analysis of periodontal status in hemodialysis patients- A clinical approach. <i>Romanian J Oral Rehabil</i> , v. 10, n. 3, p. 57-68, 2018.

## anexo 5 Registro Revisão sistemática PROSPERO



**National Institute  
for Health Research**

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [How to register](#) | [Service information](#)
[Search](#) | [Log in](#) | [Join](#)

Click to [show your search history and hide search results](#). Open the **Filters** panel to find records with specific characteristics (e.g. all reviews about cancer or all diagnostic reviews etc)

Click to [hide the standard search and use the Covid-19 filters](#).

Q Prevalence of microbiological complexes in periodontal ✕ Go MeSH Clear filters Show filters

**First** **Previous** **Next** **Last** (page 1 of 1)

1 record found for **Prevalence of microbiological complexes in periodontal** Show checked records only | Export

<input type="checkbox"/> Registered	Title	Type	Review status
<input type="checkbox"/>	14/07/2020 <b>Prevalence</b> of microbiological complexes in periodontal pockets in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a systematic review [CRD42020161794]	Review	Ongoing

Prevalence of microbiological complexes in periodontal pockets in patients with chronic kidney disease  
on hemodialysis: a systematic review

Daniela Dal Olmo Merib<sup>1</sup>, Jayne de Oliveira Manica<sup>2</sup>, Diego José Gambin<sup>3</sup>, Micheline Sandini Trentin

<sup>1</sup>Degree Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo, RS,  
Brazil,

ORCID: 0000-0001-9772-2111

<sup>2</sup>Degree Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brazil

ORCID: 0000-0003-0465-0054

<sup>3</sup>Post-Graduate Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo,  
Brazil.

ORCID: 0000-0002-7720-7646

Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo, Brazil.

ORCID: 0000- 0001-5040-3578

Author contributions:

First reviewer (Study conceptualization and design/ Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation): Daniela Dal Olmo Merib; Second Reviewer (Study conceptualization and design/ Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation): Jayne de Oliveira Manica; Third Reviewer (Data analysis): Diego José Gambin; Coordinator (Study conceptualization and design/ Data analysis): Micheline Sandini Trentin.

## Abstract

**Objective:** Verificar a prevalência dos complexos microbiológicos vermelho, verde e laranja em bolsas periodontais de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em hemodiálise.

**Materials and Methods:** Para essa revisão de literatura sistemática, utilizou-se como estratégia de busca as seguintes bases de dados: Lilacs, PubMed, Scielo, Scopus e Web of Science, sendo pesquisadas de dezembro de 2020 até fevereiro de 2021 por meio de dois revisores independentes (DDM e JOM), utilizando termos MeSH e outras palavras chaves adaptadas conforme cada base de dado. Através da leitura de título e resumo foi feita uma pré-seleção, entretanto, a seleção de fato ocorreu através de critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Foram incluídos artigos publicados desde 2007 até 2017 somente na língua inglesa, dando preferência para estudos transversais. Além disso, uma análise quantitativa por meio de metanálise foi realizada. **Results:** 5 artigos foram incluídos e verificou-se a prevalência de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69%) pertencente ao complexo verde e *Prevotella intermedia* (16.85%), *Prevotella nigrescens* (37.51%), pertencentes ao complexo laranja, no complexo vermelho *Tannerella forsythia* foi o patógeno mais predominante, com prevalência de 56,37% seguido de *Porphyromonas gingivalis* com 49,45% e por último *Treponema denticola* 29,11%.

**Conclusions:** Na microbiota subgingival de pacientes com DRC em hemodiálise, o complexo vermelho se demonstrou mais prevalente.

**Clinical Relevance:** Entender a prevalência e o perfil microbiológico dessas bactérias é importante para o auxílio do manejo da doença, bem como a elaboração de novas condutas e recursos terapêuticos.

**Keywords:** Doença periodontal. Bolsa periodontal. Doença renal crônica. Hemodiálise. Microrganismos.

## Introduction

A doença renal crônica (DRC) constitui uma alteração estrutural renal (glomerular, tubular e endócrina) que é geralmente progressiva, irreversível e provoca a redução ou limitação da capacidade de filtração do rim, causando uremia, acúmulo de substâncias no sangue, que devem ser filtradas e expelidas pelos rins<sup>1-3</sup>. Uma vez estabelecido esse diagnóstico médico, uma das opções de tratamento é a diálise e a hemodiálise, a última promove a filtração do sangue e remove produtos da degradação metabólica e o excesso de fluidos<sup>4</sup>.

A doença periodontal (DP) se refere a doenças inflamatórias comuns conhecidas como gengivite e periodontite, que são causadas por uma microbiota patogênica no biofilme subgingival. O seu progresso resulta numa infecção e doença inflamatória dos tecidos de suporte dentário, osso alveolar e ligamento periodontal, que leva à perda dentária, e também permite a formação de uma bolsa periodontal<sup>5,2,6,7</sup>. Um indicativo que marca o início da periodontite é a mudança drástica da flora microbiana da região. Os microrganismos *Streptococcus* e *Actinomyces* que são predominantes num periodonto saudável são substituídos gradativamente por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Este processo de perda de inserção periodontal pode ser interrompido através da erradicação da microbiota patológica<sup>8</sup>.

Existe uma relação bidirecional entre doença periodontal e doença renal crônica<sup>9</sup>. A presença de processo inflamatório infeccioso e crônico, como a doença periodontal, pode influenciar negativamente a progressão da DRC<sup>10,2</sup>. A inflamação local na DP pode potencialmente aumentar a gravidade da doença sistêmica de um indivíduo<sup>6</sup>. Patógenos periodontais conseguem entrar na circulação sanguínea e causar alguma inflamação sistêmica silenciosa<sup>11</sup>.

Apesar das especulações de que a doença renal crônica está intimamente associada à ocorrência de progressão da doença periodontal, características patológicas detalhadas no nível molecular e o significado clínico de doença periodontal em indivíduos com doença renal crônica não são totalmente compreendidos<sup>3</sup>.

Há algum tempo foi identificado que existem espécies bacterianas em complexos na placa subgingival de sulcos gengivais ou bolsas periodontais, esses complexos microbianos do biofilme subgingival são classificados em cinco grupos: vermelho, verde, laranja, amarelo e roxo<sup>12</sup>.

Sendo considerada alta a prevalência da doença periodontal na população mundial, sabe-se que uma saúde periodontal comprometida tem alto impacto nas doenças sistêmicas<sup>13</sup>. Os patógenos periodontais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da inflamação renal e na indução da disfunção renal<sup>14</sup>, porém, existem poucos estudos sobre a microbiota oral em indivíduos com doença renal crônica<sup>15</sup>.

Desse modo, o objetivo da presente revisão sistemática é responder a seguinte questão focada: Há prevalência da microbiota dos complexos vermelho, verde e laranja presentes nas bolsas periodontais de pacientes renais crônicos em hemodiálise com aqueles que não estão em hemodiálise?

## **Materials and methods**

### **Protocolo e Registro**

Esta revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o seguinte número de identificação CRD42020161794 e efetuada conforme as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA)<sup>16</sup>.

### **Critérios de Eleição**

Os critérios de eleição foram por meio de PICO (Participantes – dentes permanentes humanos com doença periodontal, Doença Renal Crônica; Intervenção ou Exposição – ensaios microbiológicos em bolsas periodontais; Comparação ou Controle – dentes permanentes humanos sem doença periodontal e paciente sem doença renal crônica; Primeiro Resultado – associação entre complexos microbiológicos específicos em bolsas periodontais com pacientes renais crônicos em hemodiálise e Tipos de Estudos Incluídos – estudos clínicos com coletas em pacientes humanos.

### **Questão Focada**

Nessa revisão sistemática a seguinte pergunta foi abordada: Há prevalência da microbiota dos complexos vermelho, verde e laranja presentes nas bolsas periodontais de pacientes renais crônicos em hemodiálise com aqueles que não estão em hemodiálise?

### **Critérios de Inclusão**

- I. Estudos que investigaram o perfil microbiológico em bolsas periodontais de pacientes com DRC e periodontite em dentes permanentes.
- II. Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada.

### **Critérios de Exclusão**

- I. Estudos em dentes decíduos.
- II. Estudo em dentes com ápice aberto.
- III. Estudos periodontais nos quais as bactérias dos complexos vermelho, laranja e verde não são descritas.
- IV. Estudos que não associam microrganismos com DRC e hemodiálise.
- V. Revisões, relatos de caso, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências e pesquisas laboratoriais.

### **Estratégia de Pesquisa**

Entre 13 de dezembro de 2020 e 15 de fevereiro de 2021, as seguintes bases de dados foram pesquisadas: PubMed, Scopus, Web Of Science, Cochrane e Lilacs. As mesmas foram pesquisadas por meio de dois revisores independentes (D.D.M e J.O.M) utilizando termos MeSH e outras palavras chaves adaptadas de acordo com cada base de dados (**Tabela 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Logo após, as referências foram exportadas para um aplicativo específico para revisões sistemáticas (*Rayyan QCR1*)<sup>17</sup>. Esse processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (F.C. V), a fim de adiantar a seleção de estudos e permitir a seleção duplo-cego nesse primeiro momento pelos dois revisores (D.D. M e J.O.M).

**Tabela 1.** Termos e estratégias de busca nas bases de dados (13 de dezembro de 2020).

Base de Dados	Palavras – chave
<b>PUBMED</b>	(“CDK” OR “hemodialysis” OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “renal insufficiency” OR “haemodialysis” OR “chronic renal failure” OR “renal dialysis” OR “renal haemodialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation” OR “renal transplantations”) AND (“periodontics” OR “periodontal” OR “perio” OR “periodontal pocket” OR “periodontal pockets” OR “periodontal tissue” OR “periodontal disease” OR “periodontal diseases” OR “pathways” OR “periodontium” OR “periodontitis” OR “periodontally”) AND (“Fusobacterium periodonticum” OR “Parvimonas micra” OR “Prevotella intermedia” OR “Prevotella nigrescens” OR “Streptococcus constellatus” OR “Campylobacter gracilis” OR “Porphyromonas gingivalis” OR “Tannerella forsythia” OR “Treponema denticola” OR “Fusobacterium nucleatum” OR “Campylobacter rectus” OR “Campylobacter showae” OR “Eubacterium nodatum” OR “Agregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Actinobacillus actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “red complex” OR “orange complex” OR “green complex” OR “bacterium” OR “bacteria” OR “microorganisms” OR “microorganism” OR “infection” OR “infections” OR “microbiological” OR “specie” OR “species” OR “human microbiome” OR “human microbiomes” OR “bacterial” OR “biofilm” OR “biofilms” OR “pathogens” OR “microbiota” OR “microbiotas” OR “microbial” OR “culture” OR “anaerobic bacteria” OR “microbiology” OR “pathogenicity” OR “plaque dental” OR “microflora” OR “flora”)

## SCOPUS

TITLE-ABS-KEY("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") AND TITLE-ABS-KEY("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND TITLE-ABS-KEY("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")



**WEB OF SCIENCE** TS=("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantations") AND TS=("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND TS=("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

**COCHRANE**

("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora") in Title Abstract Keyword AND ("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") in Title Abstract Keyword AND ("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantions") in Title Abstract Keyword

## LILACS

tw=("CDK" OR "hemodialysis" OR "HD" OR "chronic kidney disease" OR "renal insufficiency" OR "haemodialysis" OR "chronic renal failure" OR "renal dialysis" OR "renal haemodialysis" OR "renal hemodialysis" OR "renal transplantation" OR "renal transplantions" OR "hemodiálisis" OR "enfermedad renal crónica" OR "insuficiencia renal" OR "insuficiencia renal crónica" OR "diálisis renal" OR "hemodiálisis renal" OR "trasplante renal" OR " trasplantes renales" OR "hemodiálise" OR "doença renal crônica" OR "insuficiência renal" OR "insuficiência renal crônica" OR "diálise renal" OR "hemodiálise renal" OR "transplante renal" OR "transplantes renais") AND tw(("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "pathways" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally" OR "Periodoncia" OR "periodontal" OR "perio" OR "bolsa periodontal" OR "bolsas periodontales" OR "tejido periodontal" OR "enfermedad periodontal" OR "enfermedades periodontales" OR "vias" OR "periodoncio" OR "periodontitis" OR "Periodontalmente" OR "bolsas periodontais" OR "tecido periodontal" OR "doença periodontal" OR "doenças periodontais" OR "vias" OR "periodonto" OR "periodontite" AND tw=("Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "Agregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Actinobacillus actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "red complex" OR "orange complex" OR "green complex" OR "bacterium" OR "bacteria" OR "microorganisms" OR "microorganism" OR "infection" OR "infections" OR "microbiological" OR "specie" OR "species" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "bacterial" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "pathogens" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

---

### Seleção de estudos

A seleção dos estudos passou por dois momentos. Primeiro através do aplicativo Rayyan QCRI ([https://rayyan.qcri.org/users/sign\\_in](https://rayyan.qcri.org/users/sign_in)), que resultou na busca inicial em 6.546, sendo 1806 duplicados, 4737 estudos foram lidos pelo seu título e resumo de forma independente e cega pelos revisores (D.D.M e

J.O.M). Ao final da seleção individual dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor demonstrou os resultados. Houve um total de 11 estudos incluídos em comum e 20 estudos tiveram conflito. Os conflitos foram resolvidos através do terceiro revisor (D.J.G) e após isso 6 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Em um segundo momento, foi realizada a leitura completa dos 6 artigos pelos mesmos revisores (D.D.M e J.O.M) de forma independente e aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas e desacordos foram resolvidos por análise de um terceiro revisor para obter consenso (D.J.G). Desacordos referente a elegibilidade dos estudos foram resolvidos entre a equipe pesquisadora e a coordenadora da pesquisa (M.S.T).

### **Extração de dados**

A extração de dados de cada artigo selecionado foi realizada de forma independente pelos dois revisores (D.D.M e J.O.M). As variáveis extraídas de cada estudo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes (n, idade) e o resultado. Os resultados foram tabelados a fim de armazenar as informações encontradas e selecionadas.

### **Processo de coleta de dados e itens de dados**

A coleta de dados foi realizada por dois revisores de maneira independente (D.D.M e J.O.M). Os dados importantes referentes a cada estudo incluíam características do estudo (autores, ano de publicação, país), dos participantes (tamanho da amostra, idade e gênero), resultado e conclusões. Também foram coletadas informações das características periodontais como: profundidade de sondagem considerada, localização da bolsa periodontal, mobilidade dental, perda óssea, perda de nível de inserção clínica e sangramento gengival.

### **Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência**

Os dados extraídos foram avaliados por meio dos itens da Ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH ara Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>).

Foi adaptada as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidências dos artigos incluídos. Cada revisor (D.D.M e J.O.M) extraiu de forma independente os dados e casos de desacordos foram esclarecidos por um terceiro revisor (M.S.T). Scores foram atribuídos para qualidade metodológica de acordo com critérios pré determinados e ao final foi realizado um cálculo. Dessa forma, os artigos dentro de cada critério obtiveram um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0). O risco de viés foi categorizado como alto, quando o estudo atingiu até 49% da pontuação “sim”, moderado se atingiram de 50% a 69% da pontuação “sim” e baixo quando atingiu 70% da pontuação “sim”.

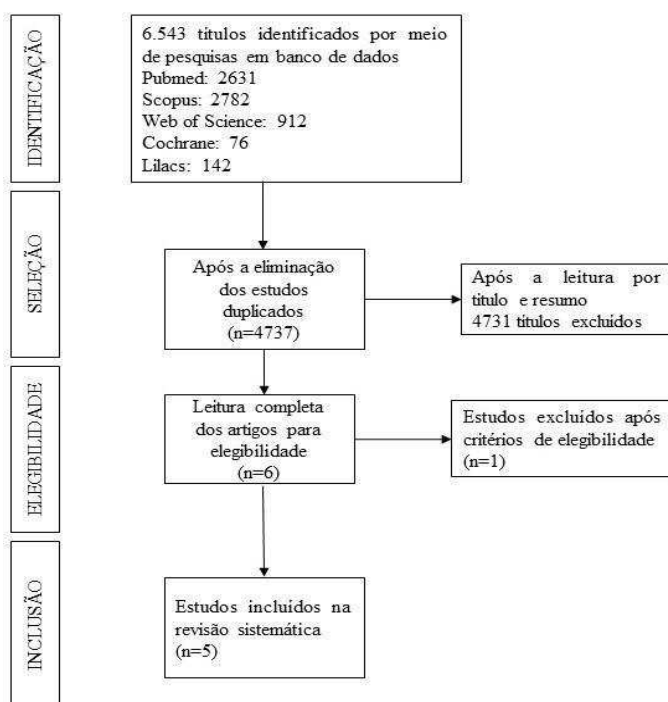
### **Análise estatística**

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 meta-análise será realizada com o 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<sup>18</sup>. Assim, aplicamos o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

### **Results**

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 6.543 artigos com cada palavra chave usada (Figura 1), sendo 2.631 títulos da base de dados Pubmed (Apêndice 1), 2.782 da base de dados Scopus, 912 da base de dados Web of Science, 142 da base de dados Lilacs, 76 títulos da biblioteca Cochrane. Após a eliminação independente dos artigos duplicados (n=1.806), um total de 4.737 títulos foram lidos pelo seu título e resumo sendo que, 4.731 títulos foram excluídos por não abordarem o assunto e os complexos bacterianos verde e laranja. Desse modo, 6 títulos foram considerados para possível inclusão e para leitura completa. Entre esses estudos, 1 título foi excluído e 5 26 incluídos para a seguinte revisão (Tabela 2 e Tabela 3). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na (Figura 1).

**Figura 2. Fluxograma de estratégia de pesquisa**



### Estudos excluídos

Após a leitura completa dos 6 artigos selecionados e aplicação dos critérios de elegibilidade, 1 artigo foi excluído, pelos seguintes critérios: estudo em pacientes que estavam em pré-diálise, e bactérias do complexo verde e laranja não foram investigados. Dessa maneira, dos 6 artigos selecionados inicialmente, 5 foram utilizados para a seguinte revisão sistemática. As razões das exclusões dos artigos se encontram no Quadro 2.

### Estudos incluídos

Para a presente revisão, 5 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo que, um foi realizado no Brasil, dois na Alemanha, um na Espanha e o outro no Japão. Todos os artigos investigaram a microbiota de bolsas periodontais, em pacientes com DRC, em hemodiálise. As características demográficas e metodológicas dos cinco estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 3. De modo geral, os 5 estudos possuem design transversal e indicavam a presença de microrganismos usando unidades de medida semelhantes, como prevalência, assim uma análise quantitativa foi realizada.

**Quadro 2.** Razão de exclusão

Primeiro autor	Razão de exclusão
8. Castillo <i>et al.</i> (2007)	Incluído
9. Takeuchi <i>et al.</i>	Incluído

(2007)

10. Bastos <i>et al.</i> (2011)	Incluído
11. Ismail <i>et al.</i> (2015)	Estudo que não associou microrganismos e DRC com a hemodiálise
12. Schmalz <i>et al.</i> (2016)	Incluído
13. Schmalz <i>et al.</i> (2017)- DM	Incluído
14. Schmalz <i>et al.</i> 2017- Não DM	Incluído

DM: Diabetes Mellitus.

**Tabela 3.** Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos

Referência	País	Etnia	Amostras	Método de detecção	Design de estudo	Sexo	Idade (média)
Castillo <i>et al.</i> (2007)	Espanha	Granada	52	PCR	Transversal	24 homens (46,2%) e 28 mulheres (53,8%)	61,5
Takeuchi <i>et al.</i> (2007)	Japão	Tóquio	41	PCR	Transversal	NR	61,6
Bastos <i>et al.</i> (2011)	Brasil	Minas Gerais	22	PCR	Transversal	NR	56
Schmalz <i>et al.</i> (2016)	Alemanha	Leipzig	35	PCR	Transversal	M – 21 F – 14	56,4
Schmalz <i>et al.</i> (2017)	Alemanha	Leipzig	159	PCR	Transversal	N DM (M): 63 (F): 30 DM (M): 65 (F): 1	N DM: 66,7 DM: 70,5

**Legenda:** (NR): Não reportado; (PCR): Reação em cadeia da polimerase; (N-DM, DM): não diabetes mellitus; (DM):diabetes *mellitus*; (M): masculino; (F): feminino.

#### Características dos participantes do estudo

Os estudos selecionados incluíram indivíduos adultos (faixa etária: entre 29 a 79 anos), com DRC em hemodiálise e com dentes diagnosticados com DP sendo que dois artigos não revelaram o sexo dos pacientes. Os pacientes foram excluídos do estudo, caso obtivessem pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: pacientes que foram submetidos a tratamento periodontal nos últimos 6 meses ao estudo; história de tabagismo; histórico de uso de antibióticos e anti-inflamatórios 6 meses antes; mulheres grávidas ou amamentando; pacientes <18 anos; diabéticos não controlados; portadores de HIV; pacientes com outros infecções ou febre de origem desconhecida; convulsão ou distúrbio nervoso e incapacidade de submeter-se a exame oral; transplante de órgãos (exceto para rim); supressão imunológica; viciados (drogas ou álcool); distúrbios de apreensão cerebral; doenças infecciosas (hepatite A, B, C; tuberculose; vírus da imunodeficiência humana); falta de habilidades motoras; outras doenças gerais que requerem medicamentos; e habilidades inadequadas da língua alemã.

#### Características das intervenções realizadas

Exames periodontais foram realizados para determinação do diagnóstico. Desse modo, todos os estudos identificaram que dentes diagnosticados continham bolsas periodontais > 3 mm e evidência de perda de inserção, apresentavam também sangramento gengival. Além disso, os 5 estudos utilizaram métodos de detecção microbiológica baseados em PCR. As características clínicas periodontais dos estudos incluídos na revisão sistemática, estão descritas na Tabela 4.

#### Risco de viés dos estudos incluídos e sua força da evidência

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, estão resumidos na Tabela 5, de acordo com a NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Todos os 5 artigos explicitaram uma questão de pesquisa (item # 1), as características da população do estudo (Item # 2), a recrutamento de mais de 50% de participantes elegíveis (Item # 3), além de definir em detalhes os critérios de elegibilidade (Item # 4), tamanho da amostra (Item # 5), a avaliação da exposição determinada no início do estudo (Item # 6), as medidas de resultado (Item # 11) e também foi conduzida análise estatística (Item #14). Não foi possível a aplicação da questão de prazo para verificação do efeito (Item # 7), de níveis de exposição diferentes (Item # 8), medidas de exposição e avaliação (Item #9 e #10), cegamento dos avaliadores de resultado (item #12) e taxa de acompanhamento (item #13), do NIH Quality Assessment Tool.

Os artigos incluídos não atendem a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Os 5 artigos atenderam a 8 itens, ou seja, a pelo menos 50% dos itens avaliados, sendo assim o risco de viés entre os estudos foi moderado. Com isso, 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 microrganismo específico.

#### Características das medidas de resultado

Todos os artigos relataram a composição da placa microbiana das bolsas periodontais assim, uma análise quantitativa das espécies rastreadas foi realizada (Tabela 6).

**Tabela 4.** Características clínicas dos parâmetros periodontais e dos estudos incluídos

#### PARÂMETROS PERIODONTAIS

REFERÊNCIA	Bolsa Periodontal (BP)	Localização da BP	Mobilidade	Perda óssea	Perda de inserção clínica	Sangramento gengiva	Classificação
Castillo <i>et al.</i> (2007)	>3mm	+1 sítio	NR	NR	Sim	Sim	NR
Takeuchi <i>et al.</i> (2007)	>4mm	1 sítio	NR	NR	Sim	NR	NR
Bastos <i>et al.</i> (2011)	>5mm	6 sítios	NR	Sim	Sim	Sim	PC
Schmalz <i>et al.</i> (2016)	>3mm	+1 sítio	NR	NR	Sim	Sim	PA
Schmalz <i>et al.</i> (2017)	>3mm	2 sítios	NR	NR	Sim	Sim	PM e OS

**Legenda:** NR: não reportado; PM: periodontite moderada; PS: periodontite severa; PC: periodontite crônica; PA: periodontite agressiva.

**Tabela 5.** Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross Sectional Studies.

Questão	Referências						Total
	Castillo <i>et al.</i> (2007)	Takeuchi <i>et al.</i> (2007)	Bastos <i>et al.</i> (2011)	Schmalz <i>et al.</i>	Schmalz <i>et al.</i>		

				(2016)	(2017)	
1.	Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	5
2.	População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	5
3.	Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	5
4.	Crterios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	5
5.	Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	5
6.	Avaliao da exposio	Sim	Sim	Sim	Sim	5
7.	Prazo	NA	NA	NA	NA	0
8.	Nveis de exposio	NA	NA	NA	NA	0
9.	Medidas de exposio	CD	CD	CD	CD	0
10.	Avaliao de exposio repetida	NA	NA	NA	NA	0
11.	Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	5
12.	Cegamento dos avaliadores	NA	NA	NA	NA	0
13.	Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	NA	0
14.	Anlise estatstica	Sim	Sim	Sim	Sim	5
<b>TOTAL</b>		<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	

**Legenda:** NA: no aplicvel; CD: no foi possvel determinar.

#### Caractersticas das medidas de resultados

Todos os estudos includos relataram presena e composio do biofilme subgingival, com isso uma anlise quantitativa das espcies bacterianas foi realizada. **(Tabela 6)**

**Tabela 6** – Estudos de prevalncia de bactrias dos complexos verde, laranja e vermelho em amostras da bolsa periodontal.

Meta-anlise (nmero de estudos includos)	Casos	Total	Prevalncia (95% CI)	I 2 (95% CI)	Intervalo de previso
<b>Complexo verde</b>					
▪ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (n=5)	25	303	6.69% (2.07-19.56)	84% (68-92%)	(0.14-78.81)
<b>Complexo laranja</b>					
▪ <i>Prevotella intermedia</i> (n=5)	47	303	16.85% (10.17-26.61)	69% (27-87%)	(3.46-53.38)
▪ <i>Prevotella nigrescens</i> (n=3)	58	115	37.51% (1.92-94.84)	89% (71-96%)	(0.00-100.00)
<b>Complexo Vermelho</b>					
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (n=6)	141	303	49,45% (21.15-78.11%)	90%(81-95%)	(0.98-98.98%)



<i>Tannerella forsythia</i> (n=6)	141	303	56.37% (34.99-76,61%)	88%(76-94%)	(5.35-96.73%)
<i>Treponema denticola</i> (n=5)	72	251	29.11% (12.35-54,47%)	81%(55-92%)	(0.74-95.75%)

## DISCUSSION

Essa revisão se propôs a avaliar a microbiota periodontal patogênica em indivíduos que estão sob hemodiálise a fim de verificar a inter-relação de estudos e apresentar a prevalência das bactérias periodontais que compreendem o complexo vermelho, verde e laranja. Existe uma relação de mão dupla entre a doença periodontal e a doença renal crônica<sup>9</sup>, a periodontite está associada à DRC<sup>19</sup> e ainda são escassos os estudos sobre a microbiota bucal em pessoas com doença renal crônica e doença periodontal<sup>15</sup>. Desse modo, existe uma necessidade de averiguar a prevalência dessas bactérias<sup>10, 20</sup> já que a inflamação periodontal pode afetar a função renal por meio da disseminação de microrganismos<sup>21</sup>.

Em todos os estudos foram incluídos apenas pacientes com DRC em hemodiálise para a meta-análise. Foi relatado que a influência da microbiota oral pode se estender além da cavidade oral, influenciando nas condições sistêmicas<sup>15</sup>. A DP pode se tornar uma fonte de infecção, visto que pacientes com DRC são suscetíveis devido à imunodeficiência causada pela uremia<sup>1</sup>.

Os complexos microbianos do biofilme subgingival são classificados em cinco grupos: vermelho, verde, laranja, amarelo e roxo<sup>12</sup>. Os estudos que apresentam a prevalência desses complexos em bolsas periodontais ainda são insuficientes. Assim, esta revisão sistemática de literatura selecionou 5 estudos após passar por alguns critérios de inclusão e exclusão CASTILLO et al., 2007; TAKEUCHI et al., 2007; BASTOS et al., 2011; SCHMALZ et al., 2016; SCHMALZ et al., 2017. Sendo que esse último, com finalidade de organização e estatística de metanálise, foi dividido em dois grupos: grupo Sem Diabetes Mellitus e grupo com Diabetes Mellitus citados nesse texto e em tabelas como: SCHMALZ et al., 2017 – Não DM e SCHMALZ et al., 2017 – DM. Todos os estudos incluídos nessa revisão utilizaram o método PCR para identificação bacteriana. PCR é um teste microbiano que reconhece e quantifica espécies bacterianas por meio da amplificação gênica de fragmentos de DNA pré-determinados, com alta sensibilidade e especificidade<sup>22</sup>. A quantificação em comunidades microbianas complexas é crucial para compreender e modelar ecossistemas naturais e projetados. Várias técnicas baseadas em biologia molecular independente de cultura têm sido usadas para estudar comunidades microbianas, métodos de cultura microbiológica apontam limitações como maior exigência de meios culturais, a dificuldade ou inviabilidade de cultivo de algumas espécies, controle de reprodução microbiana, transporte adequado das amostras e condições laboratoriais<sup>23,24</sup>.

Ainda não foi determinado se o tratamento e terapia periodontal podem influenciar na progressão da doença renal crônica<sup>19</sup> no entanto, o tratamento periodontal reduz a inflamação sistêmica e melhora a taxa de filtração glomerular podendo assim contribuir para a melhora da DRC<sup>25</sup>. Para tratar a doença periodontal, é imprescindível reconhecer o papel patogênico das bactérias que se acumulam na bolsa periodontal. A terapia química e mecânica por si só não consegue eliminar completamente todas as bactérias envolvidas na DP; no entanto, diminuir a quantidade bacteriana e controlar os fatores de modificação pode paralisar a atividade da doença<sup>26</sup>.

No presente estudo/revisão sistemática a prevalência de bactérias do complexo vermelho foi: *T. denticola* (29.11%), *P. gingivalis* (49.45%) e *T. forsythia* (56.37%), complexo laranja: *Prevotella nigrescens* (37.51%), *Prevotella intermedia* (16.85%) e do complexo verde: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69%).

*T. forsythia* é um anaeróbico gram-negativo membro da família *Cytophaga-Bacteroides*<sup>27</sup>. É um dos habitantes mais proeminentes do biofilme subgingival que é crucial para causar a periodontite<sup>28</sup>. A patogenicidade de *T. forsythia* está relacionada a sua capacidade de habitar a placa subgingival, obter nutrientes locais e interagir com outros membros do biofilme da placa oral, bem como escapar das defesas do hospedeiro<sup>29</sup>.

Castillo et al<sup>15</sup> 2007 também concluíram em seu estudo que *T. forsythia* foi o patógeno com maior prevalência em indivíduos em hemodiálise e que esses pacientes apresentaram um maior número

de microrganismos periodontopatógenos quando comparados a um grupo controle e não ligou a duração prolongada de hemodiálise com uma relação estatisticamente significativa com bolsas, microbiota específica ou composição do biofilme. Takeuchi *et al*<sup>30</sup> 20077 encontraram uma taxa de detecção de *T. forsythia*, *T. denticola* e *P. nigrescens* significativamente mais elevada no grupo doença do que no grupo controle.

*T. denticola* é um patógeno periodontal anaeróbico, uma espiroqueta e tem sido associada a doenças periodontais e sua progressão, juntamente com outras bactérias Gram-negativas. O acúmulo desses patógenos e seus produtos na bolsa periodontal pode tornar as células do revestimento do periodonto altamente suscetíveis a lise e danos. *T. denticola* se adere aos fibroblastos e produz diversos fatores deletérios que podem contribuir para a virulência da bactéria<sup>31</sup>.

Por outro lado, Bastos *et al*<sup>10</sup> 2011 mostraram em seu estudo que o patógeno mais frequente no grupo hemodiálise foi *P. gingivalis* seguido de *E. corrodens* e *T. forsythia* e concluiu que as bactérias do complexo vermelho foram mais frequentes em pacientes com periodontite e doença renal crônica do que em indivíduos saudáveis.

*Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbica oral gram-negativa que participa da patogênese da periodontite. Essa bactéria pode se tornar altamente destrutiva e proliferar em um grande número de células em lesões periodontais, isso se deve ao seu arsenal de fatores de virulência especializados<sup>32</sup>.

Espécies do complexo vermelho são encontradas em maior proporção à medida que se move de supragengival para subgengival e da saúde para a doença<sup>33</sup>. Espécies do complexo laranja procedem à colonização por espécies do complexo vermelho. O complexo vermelho exibe uma forte relação com profundidade de bolsa e sangramento à sondagem, esse complexo mostrou uma relação mais forte com os parâmetros clínicos considerados mais significativos em diagnóstico periodontal<sup>12</sup>.

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) é um cocobacilo capnofílico Gram negativo, é um bastão pequeno, não móvel, sacarolítico e de extremidades arredondadas. uma bactéria periopatogênica associada à periodontite agressiva localizada. Embora diferentes sorotipos de Aa tenham expressão diferencial de fator de virulência. A presença de toxina denominada toxina de distensão citoletal (CDT), leucotoxina e lipopolissacarídeo (LPS) foram mais extensivamente estudados no contexto da modulação da resposta imune do hospedeiro e conservar a infecção<sup>34</sup>. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é reconhecido como um possível patógeno periodontal, por sua maior frequência de detecção e números elevados nas lesões de periodontite<sup>23,35</sup>.

*Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, pertencentes ao complexo laranja, estão entre as espécies mais frequentemente encontradas na placa subgengival intimamente associado à doença<sup>12</sup>. *Prevotella intermedia*, um anaeróbico gram-negativo, foi compreendido como um patógeno periodontal devido a sua presença em lesões nos pacientes com periodontite precoce, periodontite avançada e gengivite ulcerativa necrosante aguda<sup>35</sup>.

*Prevotella nigrescens* quanto *Prevotella intermedia* apresentam genomas altamente dinâmicos e podem assumir vários fatores exógenos por meio de transferência horizontal de genes, podem se mostrar como "substâncias cruciais" na placa subgengival, o que pode refletir mudanças na dinâmica microbiana e ambiental no ecossistema microbiano subgengival. Isso fornece uma visão sobre o potencial de *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens* como alvos para intervenções eficazes na doença periodontal. Fatores relacionados à modificação e recombinação do genoma, indica que os isolados de *Prevotella* em locais de doenças podem ser mais capazes de reconstrução genômica. Grupos de doenças tem fatores de virulência mais exclusivos relacionados à síntese de cápsula e lipopolissacarídeo, sistemas de secreção, proteínases e toxinas, sugerindo que cepas de locais de doença podem ter virulência mais específica, particularmente para *Prevotella intermedia*<sup>36</sup>.

Em relação à avaliação do risco de viés, os cinco estudos foram considerados com risco de viés "moderado". Questões como o "cegamento dos participantes", "taxa de acompanhamento", "prazo" e níveis de exposição não se aplicavam à metodologia do presente estudo e as medidas de resultado não foi possível determinar.

A prevalência obtida dessas bactérias específicas da microbiota subgingival poderá contribuir para entender o perfil microbiológico dos pacientes envolvidos e correlacioná-lo com as possíveis condições clínicas e sistêmicas existentes. Desse modo, podendo auxiliar no reparo dessa patologia, com condutas terapêuticas para o controle da doença.

Por fim, como limitações metodológicas do estudo pode-se citar uma quantidade restrita de artigos incluídos nessa revisão sistemática, apontando, dessa forma, a necessidade de investigar mais o assunto aqui discutido.

## Conclusion

A partir dos resultados obtidos e das limitações encontradas no presente estudo, dentre o complexo vermelho, *Tanerella forsythia* foi o patógeno mais predominante, com prevalência de 56,37% seguido de *Porphyromonas gingivalis* com 49,45% e por último *Treponema denticola* 29,11% e nos complexos verde e laranja, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69%) *Prevotella intermedia* (16.85%), *Prevotella nigrescens* (37.51%).

## References

1. Queiroz SM, Amorim AG, Andrade ALDL, Núñez MAG, Freitas RA, Galvão HC (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(2): 125-131.
2. Kim YJ, Moura LM, Caldas CP, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D (2017) Evaluation of periodontal condition and risk in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. Einstein, 15 (2):173-177. doi: 10.1590/S1679-45082017AO3867.
3. Kitamura M, Mochizuki Y, Miyata Y, Obata Y, Mitsunari K, Matsuo T, Ohba K, Mukae H, Yoshimura A, Nishino T, Sakai H (2019) Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. Int J Mol Sci, 20(4):3413. doi: 10.3390/ijms20143413.
4. Lopes JM, Fukushima RL, Inouye K, Pavarini SC, Orlandi FS (2014) Quality of life related to the health of chronic renal failure patients on dialysis. Acta Paul Enferm, 27(3): 230-6. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400039>
5. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-sesnich J, Vernal R, Hernanfez M, Gamonal J (2015) Host response mechanisms in periodontal diseases. J Appl Oral Sci, 23(3):329-355. doi: 10.1590/1678-775720140259.
6. Ozmeric N, Bissada N, Silva APB (2018) The association between inflammatory bowel disease and periodontal conditions: Is there a common bacterial etiology. J Int Acad Periodontol, 20(2):40-51.
7. 16. Li L, Zhang Y-L, Liu X-Y, Meng X, Zhao R-Q, Ou L-L, Li B-Z, Xing T (2021) Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. Front Microbiol, 11(12):656372. doi: 10.3389/fmicb.2021.656372.
8. Lindhe S, Bagui N, Gupta AA, Bhagat P, Kheur S (2018) Efficacy of ozone therapy on *Porphyromonas gingivalis* count in chronic periodontitis: An in vivo study. J Oral Dis Mark, 2(1): 30-34. doi: :[10.15713/ins.jodm.17](https://doi.org/10.15713/ins.jodm.17)

9. Fisher MA, Borgnakke WS, Taylor GW (2010) Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19 (6): 519-526. doi: [10.1097/MNH.0b013e32833eda38](https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32833eda38)
10. Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG, Vilela, EM, Silva VL, Chaoubah A, Souza- Costa DC, Andrade LC (2011) Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic /kidney disease. *Arch Oral Biol*, 56(8):804-811. doi: [10.1016/j.archoralbio.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.12.006).
11. Hajishengallis G (2015) Periodontitis: From microbial imune subversion to systemic inflammation. *Nat. Ver. Immunol*, 15 (1): 30-44. doi: [10.1038/nri3785](https://doi.org/10.1038/nri3785).
12. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2):134-44. doi: [10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x).
13. Celeste RK, Oliveira SC, Junges R (2019) Threshold-effect of income on periodontitis and interactions winth race/ethnicity and education. *Rev. Bras. Epidemiol*, 14(22):e190001. doi: [10.1590/1980-549720190001](https://doi.org/10.1590/1980-549720190001).
14. Chopra A, Sivaraman K (2019) An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(5-6):514-538. doi: [10.1080/1040841X.2018.1553847](https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1553847).
15. Castillo A, Mesa F, Lie' bana J, Garcí'a-Martinez O, Ruiz S, Garcí 'A-Valdecasas J, O'valle F (2007) Periodontal and oral microbiological status of an adult population undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Oral Diseases*, 13, ( 2): 198-205. doi: [10.1111/j.1601-0825.2006.01267.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01267.x). PMID: 17305623.
16. 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* 4 (1):1 -9. doi:[10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1).
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) A Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5 (1): 1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
18. Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]* The Cochrane Collaboration
19. Sharma P, Fenton A.; Dias IHK, Heaton B, Brown CR, Sidhu A, Rahman M, et al.(2021) Oxidative stress periodontal inflammation and renal function. *Journal of Clinical Periodontology*, 3(48):357-367.doi: [10.1111/jcpe.13414](https://doi.org/10.1111/jcpe.13414).
20. Ismail FB, Ismail G, Dumitriu AS, Baston C, Berbecar V, Jurubita R, Andronesi A, Dumitriu HT, Sinescu I (2015) Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontis in patients with chronic kidney diseases: A croos-sectional study. *Biomed Res Int*, 2015 1-7. doi: [10.1155/2015/370314](https://doi.org/10.1155/2015/370314).
21. Kshirsagar AV, Offenbarcher S, Moss KL, Barros SP, Beck J (2007) Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function – The dental atherosclerosis risk in communities study. *Blood Purification*, 25 (1): 125-132. doi: [10.1159/000096411](https://doi.org/10.1159/000096411).

22. Beldran TBL, Nogueira MNM, Spolidorio LC, Estrela C, Spolidorio DMP (2010) Patógenos periodontais: comparação entre cultura bacteriana e PCR em tempo real para teste diagnóstico/ Rev Odontol Bras Central, 19, (50): 187-191. doi: <https://doi.org/10.36065/robrac.v19i50.496>
23. Socransky SS, Haffajee, AD, Smith, C, Martin L, Haffajee JA, Uzel NG, Goodson JM (2004) Use of checkerboard DNA–DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. Oral Microbiol and Immunol, 19(6):352-362. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.2004.00168.x>
24. Bonk F, Popp D, Harms H, Centler F (2018) PCR-based quantification of taxaspecific abundances in microbial communities: Quantifying and avoiding common pitfalls. J Microbiol Methods, 153:139-147. doi: 10.1016/j.mimet.2018.09.015.
25. Delbove T, Gueyffier F, Juillard L, Kalebacher E, Boulch DM, Nony P, Grosgeat B, Gritsch K(2010). Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review. PLoS One, 16, (1) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245619>
26. Mombelli A (2018) Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. Periodontol 2000, 76(1):85-96. doi: 10.1111/prd.12147.
27. Tanner ACR, Listgarten MA, Ebersole JL, Strzempko MN (1986) *Bacteroides forsythus* sp. nov., a Slow-Growing, Fusiform *Bacteroides* sp. from the Human Oral Cavity . Int J Syst Bacteriol, 36(2):213-221. <https://doi.org/10.1099/00207713-36-2-213>
28. Pham TK, Roy S, Noirel J, Douglas I, Wright PC, Stafford GPA (2010) quantitative proteomic analysis of biofilm adaptation by the periodontal pathogen *Tannerella Forsythia*. Proteomics, 10:3130-314. doi: 10.1002/pmic.200900448.
29. Sutherland IW (2001) The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment. Trend Microbiol, 9: 222-227. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02012-1.
30. Takeuchi Y, Ishikawa H, Inada M, Schinozuka O, Umeda M, Yamazaki T (2007) Study of the oral microbial flora in patients with renal disease. Nephrology (Carlton), 12(2):182–90. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00767.x.
31. Sela MN (2001) Role of *Treponema denticola* in periodontal diseases. Rev Oral Biol Med, 12(5):399-413. <https://doi.org/10.1177/10454411010120050301>
32. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J (2014) *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. J Immunol Res 2014:1-8. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400039>
33. Socransky SS, Haffajee AD (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontology, 28:12-55. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x
34. Herbert BA, Novince CM, Kirkwood KL (2016) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. Mol Oral Microbiol, 31(3):207-27. doi: 10.1111/omi.12119.
35. Haffajee DA, Socransky SS (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000, 5:78-111. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00020.x.

36. Zhang Y, Zhen M, Zhan Y, Song Y, Zhang Q, Wang J (2017) Population Genomic Insights into Variation in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* Isolates and Its Association with Periodontal Disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 21(7):409. doi: 10.3389/fcimb.2017.00409.