

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

Prevalência dos complexos microbiológicos verde e laranja em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

Relatório Final

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

Aluno – Jayne de Oliveira Manica

Orientador – Profa. Dra Micheline Sandini Trentin

Co-orientador: Me. Diego José Gambin

Passo Fundo, setembro de 2021.

Sumário

1. TÍTULO	1
2. EQUIPE EXECUTORA	1
2.1. Aluno	1
2.2. Orientador	1
2.3. Co-orientador.....	1
3. RESUMO	1
4. PROBLEMA DE PESQUISA	2
5. JUSTIFICATIVA	3
6. REVISÃO DE LITERATURA	4
6.1. Doença renal crônica	4
6.2. Doença periodontal	6
6.3. Doença periodontal associada à doença renal crônica	8
6.4. Microbiota oral	12
6.5. Complexos bacterianos na cavidade oral.....	15
7. OBJETIVOS	16
7.1. Objetivos gerais	16
7.2. Objetivos específicos	16
8. MATERIAIS E MÉTODOS	17
8.1. Protocolo e registro.....	17
8.2. Critérios de eleição.....	17
8.3. Questão de pesquisa focada.....	17
8.3.1. Critérios de inclusão.....	17
8.3.2. Critérios de exclusão.....	18
8.4. Estratégia de pesquisa.....	18
8.4.1. Seleção de estudos.....	23
8.5. Extração de dados.....	24
8.6. Processo de coleta de dados e itens de dados.....	24
8.7. Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência.....	24
8.8. Análise estatística.....	25
8.9. Análise de subgrupos.....	25
9. RESULTADOS	25
10. DISCUSSÃO	32
11. CONCLUSÃO	36
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO	40
14. ANEXOS	40

RELATÓRIO FINAL

1. TÍTULO

Prevalência dos complexos microbiológicos verde e laranja em indivíduos com doença renal crônica em hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

2. EQUIPE EXECUTORA

2.1. Aluno

Nome: Jayne de Oliveira Manica

Matrícula: 168863

2.2. Orientador

Nome: Profa. Dra Micheline Sandini Trentin

Matrícula: 3190

2.3. Co-orientador

Nome: Me. Diego José Gambin

Matrícula: 133179

3. RESUMO

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

Materiais e métodos: Esta revisão sistemática de literatura foi conduzida de acordo com a declaração PRISMA. Foram pesquisados 12 bancos de dados até fevereiro de 2021. Os estudos foram selecionados às cegas por dois revisores com base em critérios de elegibilidade predefinidos. O risco de viés e a qualidade de evidência foram avaliados a partir da ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH para Coorte Observacional e Estudos Transversais. Além disso, uma análise quantitativa por meio de meta-análise de proporção foi realizada. **Resultados:** De 4.737 artigos encontrados em todas as bases de dados, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 6 artigos foram selecionados inicialmente pelo seu título e resumo. Após a leitura completa dos artigos selecionados, 1 artigo foi excluído por não se enquadrar nos critérios de inclusão e 5 foram inclusos.

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 em bolsas periodontais de pacientes com DRC em hemodiálise. **Conclusão:** Na microbiota subgengival de pacientes com DRC em hemodiálise, os complexos bacterianos estudados apresentaram baixa prevalência. Os estudos sobre esse assunto ainda são escassos, necessitando de novos estudos, para compreender melhor o perfil microbiológico dos pacientes e correlacioná-lo com as possíveis condições clínicas e de reparo para o controle dessa patologia.

Palavras-chave: Microbiota. Bactérias. Doença renal crônica. Hemodiálise. Doenças periodontais.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

A (DRC) é um termo genérico e inclui várias patologias renais que determinam a perda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG). A presença de processo inflamatório infeccioso e crônico, como a doença periodontal (DP), pode influenciar negativamente a progressão da DRC (BASTOS *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2017). A periodontite é uma doença infecciosa causada por bactérias Gram-negativas que destroem os tecidos de suporte dos dentes (CATON *et al.*, 2018; LANG *et al.*, 2018). A presença dessas bactérias no biofilme subgengival causa a liberação de enzimas proteolíticas que são capazes de degradar o tecido gengival (BASTOS *et al.*, 2011).

Uma grande comunidade de microrganismos reside na cavidade oral e constitui um ecossistema dinâmico e simbiótico que está constantemente interagindo com os processos metabólicos do hospedeiro (ALVES *et al.*, 2016). A inflamação local na DP pode potencialmente aumentar a gravidade da doença sistêmica de um indivíduo, pois tem um grande impacto sobre doenças auto-imunes ou inflamatórias sistêmicas (OZMERIC *et al.*, 2018). A periodontite (forma mais grave da DP) pode contribuir significativamente na evolução de doenças sistêmicas (KIM *et al.*, 2017).

A microbiota bacteriana específica, juntamente com outros fatores de susceptibilidade do hospedeiro podem desenvolver DP, por meio da ação dos mediadores inflamatórios (IL α , IL β , citocinas) liberados pelas endotoxinas e lipopolissacarídeos presentes na parede celular das bactérias, e desencadear o processo de destruição tecidual (CASTILLO *et al.*, 2007; OZMERIC *et al.*, 2018). O biofilme

dental possui um papel importante na progressão da inflamação dos tecidos periodontais, e a etiopatogenia das DP é complexa. Somente a presença de microrganismos não é suficiente para a doença ocorrer, mas essa é modulada por uma variedade de condições locais, sistêmicas, ambientais e fatores modificáveis ou não modificáveis. Estes fatores indicam se a inflamação após o acúmulo de placa irá se manifestar e/ou permanecer como gengivite ou progredir para periodontite. (ISMAIL *et al.*, 2015).

5. JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos realizados sobre a flora microbiana subgengival em pacientes com DRC; portanto há necessidade de verificar a prevalência desses patógenos (ISMAIL *et al.*, 2015). Sendo considerada alta a prevalência da DP na população mundial, sabe-se que uma saúde periodontal comprometida tem alto impacto nas doenças sistêmicas (CELESTE *et al.*, 2019). Avaliar a DP em pessoas com DRC em hemodiálise é uma forma de garantir uma terapia de suporte para esses indivíduos e proporcionar uma melhor condição de saúde bucal (KIM *et al.*, 2017). Higiene bucal ineficiente, bem como outros problemas locais e sistêmicos podem potencialmente aumentar a gravidade da doença de um indivíduo (ALVES *et al.*, 2016).

A microbiota oral tem um forte papel na DP, os patógenos periodontais não apenas induzem a inflamação e destruição local dos tecidos periodontais, mas também estão associados à inflamação sistêmica, com isso, há uma necessidade de avaliar a prevalência desses patógenos no agravamento da DRC (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011).

Pacientes com DRC apresentam maior predileção a formação de placa bacteriana e alta formação de cálculo dentário, A maioria dos pacientes com DRC apresentam DP, indicando um processo infeccioso e inflamatório crônico, que pode influenciar na condição sistêmica. (SOUZA *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2017)

6. REVISÃO DE LITERATURA

6.1 Doença renal crônica

A DRC é reconhecida como uma redução irreversível dos néfrons funcionais e leva a um risco maior de várias condições patológicas, incluindo distúrbios neurológicos,

como calcificação da artéria coronária, hipertensão, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. 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. O tratamento inclui hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial, contínua como substituição da filtração renal e um transplante renal como terapia definitiva. Pacientes com DRC apresentam amplo espectro de manifestações orais que afetam os tecidos moles ou duros, tais como: xerostomia, alterações radiográficas nos ossos maxilares, estomatite urêmica e formação de cálculo dentário. Várias são as causas associadas à insuficiência renal, as mais comuns são diabetes mellitus, hipertensão arterial, glomerulonefrite crônica, doença renal policística, entre outras, cuja incidência e prevalência aumentaram nos últimos anos. Além disso, os pacientes com DRC tem imunidade prejudicada contra bactérias e vírus (QUEIROZ *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2017; KITAMURA *et al.*, 2019). A DRC avançada está associada a efeitos negativos na qualidade de vida relacionada à saúde, à medida que a DRC vai progredindo, as pessoas podem ser sobrecarregadas por mais restrições alimentares, restrições de viagens, diminuições físicas e função cognitiva e dependência crescente de outras pessoas para cuidar (HARHAY *et al.*, 2020).

O estágio final da DRC é reconhecido como doença renal em estágio terminal, o que normalmente indica que cerca de 90% da função renal normal já foi perdida e necessita de terapia de substituição renal. A terapia de substituição renal mais difundida é a diálise, que inclui diálise peritoneal e hemodiálise e também o transplante renal é realizado para pacientes com doença renal em estágio terminal como uma terapia de substituição renal. No entanto, apesar do desenvolvimento tecnológico de novos instrumentos e agentes médicos, ambos os procedimentos de diálise apresentam complicações e desvantagens, como doenças cardiovasculares devido ao excesso de fluidos sanguíneos e infecções causadas por enfraquecimento da imunidade. Mesmo que a função renal esteja quase normalizada pelo transplante renal, a terapia imunossupressora é essencial para manter a função do aloenxerto renal e prevenir a rejeição. No entanto, esses pacientes são suscetíveis à infecção devido à terapia imunossupressora necessária para manter a função do aloenxerto renal (KITAMURA *et al.*, 2019; MIYATA *et al.*, 2019).

Com relação às alterações ósseas comumente observadas nesses indivíduos, os distúrbios do metabolismo ósseo causados por níveis sanguíneos alterados de cálcio e

fósforo em resposta à falta de ativação da vitamina D pelos rins promovem o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, contribuindo para perda óssea alveolar, alterando o remodelamento esquelético normal, além de favorecer o desenvolvimento de lesões intra-ósseas. Essas condições bucais podem se tornar uma fonte de infecção, uma vez que os pacientes com DRC são altamente suscetíveis devido à imunodeficiência causada pela uremia. Após o transplante, a persistência de infecções orais pode ser uma causa de morbidade em pacientes em terapia imunossupressora. Portanto, é importante que os dentistas estejam cientes das principais condições que afetam a cavidade oral desses pacientes, a fim de prevenir ou tratá-los antes do transplante (QUEIROZ *et al.*, 2013).

A DRC é progressiva e ocasiona a perda irreversível de néfrons funcionais, resultando em diminuição da taxa de filtração glomerular das lavagens, causando uremia, provocado pela quantidade de sangue nas substâncias filtradas e excretadas pelas lavagens. A uremia ocasiona imunodeficiência devido a apresentar na corrente sanguínea um aumento de substâncias tóxicas. Os pacientes com DRC apresentam como respostas imunes a celulares e humorais suprimidas e rastreadas de IgA, IgM e IgG subnormais em um terço dessa população. Diversas espécies bacterianas frequentemente isoladas da cavidade oral de pacientes com periodontite foram identificadas como produtoras de protease IgA, substâncias experimentais sofrem diferenças que podem ser usadas na detecção de grupos de alto risco para doenças periodontais (BOKOR-BRATIC, 2000; SOUZA *et al.*, 2005; CASTILLO *et al.*, 2007).

A DRC é um problema de saúde pública mundial, com crescente prevalência, incidência e resultados adversos. Estima-se que a prevalência de DRC mundial seja de 11% a 13%, entre os adultos, resultados semelhantes foram relatados também em outras áreas geográficas, como Austrália (16%) e China (13%). Esses achados revelaram que os estágios 3 e 4 da DRC foram diagnosticados em 7,7% e 0,35% dos pacientes adultos nos Estados Unidos, a doença também é altamente prevalente no Brasil (BASTOS *et al.*, 2011; ISMAIL *et al.*, 2015; HILL *et al.*, 2016). No Brasil, há uma estimativa de 499 pacientes por milhão em tratamento dialítico, de acordo com o censo divulgado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2013, sendo a DRC considerada um problema de saúde pública (KIM *et al.*, 2017).

Médicos buscam maneiras de modificar o curso da doença renal, a fim de reduzir o risco dos indivíduos desenvolverem doença renal terminal (DRT), morte e outras complicações da DRC. Uma dessas vias possíveis é a adoção de modificações na

dieta. Compreender a ingestão alimentar de pacientes com DRC, e sua melhoria pode levar à formulação de estratégias eficazes para retardar a progressão da DRC. Os padrões alimentares associados a resultados favoráveis da DRC foram: dieta das abordagens dietéticas para diminuir a dieta mediterrânea e a hipertensão. A dieta mediterrânea tem sido considerada importante por melhorar o risco de doenças cardiovascular, o padrão alimentar do Mediterrâneo é caracterizado por uma alta ingestão de vegetais, legumes, frutas, nozes, cereais e azeite; ingestão moderadamente alta de peixe; ingestão baixa a moderada de laticínios; baixa ingestão de gorduras saturadas, carnes e aves; e uma ingestão regular, mas moderada de vinho durante as refeições. A dieta é um tratamento reconhecido para hipertensão, pedras nos rins e doenças cardíacas. É um padrão alimentar rico em frutas e legumes, laticínios com pouca gordura, peixe, feijão, aves, grãos integrais, nozes e sementes, é pobre em sódio, doces, carnes vermelhas, gorduras e açúcares (BANERJEE *et al.*, 2016).

As evidências atuais sugerem que uma redução na carga de ácido na dieta pode ser benéfica em pacientes com DRC, mas a supremacia de qualquer dieta específica ainda está para ser estabelecida. Dietas à base de plantas e dietas ricas em frutas e vegetais com baixa carga líquida de ácido na dieta exibem efeitos metabólicos benéficos em pacientes com DRC e parecem ser seguras. Padrões alimentares saudáveis devem ser incentivados em pacientes com DRC, e os clínicos que lidam com esses pacientes devem procurar entender as barreiras à adesão à dieta específicas para sua cultura, região geográfica e recursos (BANERJEE *et al.*, 2016).

6.2 Doença periodontal

A DP geralmente se refere a doenças inflamatórias comuns conhecidas como gengivite e periodontite, que são causadas por uma microbiota patogênica no biofilme subgengival que desencadeiam respostas imunes inatas, inflamatórias e adaptativas. Esses processos resultam 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. É altamente prevalente na DRC, com associações à desnutrição e inflamação. As principais características clínicas da doença são: perda de inserção, bolsas periodontais e alterações na densidade e nível do osso alveolar subjacente. A periodontite é uma resposta inflamamatória imunológica no indivíduo causado por um biofilme subgengival complexo e também pelo desequilíbrio do

ambiente ecológico microbiano na boca. A DP é considerada uma condição multifatorial nas quais fatores genéticos e ambientais iniciam e mantêm a resposta inflamatória crônica (presença de bactérias, hospedeiro susceptível, biofilme associado, doenças sistêmicas, componentes ambientais, fatores comportamentais, entre outros). A inflamação local nas DP podem potencialmente aumentar a gravidade das doenças sistêmicas de um indivíduo (SILVA *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2017; OZMERIC *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2021).

Uma característica marcante da periodontite é aquela causada por comunidades microbianas subgingivais complexas. Estudos sobre patogênese da DP demonstraram a presença de bactérias periodontopatogênicas por componentes bacterianos como lipopolissacarídeo e endotoxina que podem ocasionar uma resposta inflamatória imune caracterizada pela liberação mediadores inflamatórios que são os principais fatores associados à destruição do tecido periodontal. A periodontite foi considerada como aquela com possíveis fatores de risco para mortalidade de pacientes com DRC em hemodiálise. Foi observado microorganismos gram-negativos derivados de infecção periodontal, como, *Tannerella forsythia*, *Actinomyces actinocetomicomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* e conclui-se que o ambiente subgingival possui determinantes ecológicos distintos e pode ser considerado um dos nichos orais mais interessantes para caracterizar a interação íntima entre as comunidades microbianas orais e a resposta imune do hospedeiro, portanto é possível que a DP possa contribuir significativamente na evolução de doenças sistêmicas (SILVA *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2017).

Muitos pesquisadores têm desempenhado uma atenção especial aos papéis patológicos e ao impacto clínico da DP em pacientes com DRC, impacto da DP relacionados à inflamação, o sistema imunológico, nutrientes e metabolismo ósseo, e complicações em pacientes em diálise. Além disso, foi relatada a influência do diabetes na prevalência e gravidade das manifestações da DP e nas propriedades da saliva em pacientes em hemodiálise com periodontite. A DP é definida pela destruição dos tecidos conjuntivos do periodonto e do osso alveolar, que pode causar não apenas os sintomas locais de uma periodontite, mas como esses pacientes são mais suscetíveis à infecção, possuem um maior risco de agravar doenças sistêmicas, como as doenças cardiovasculares, diabetes, doença hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica e vários tipos de câncer (MIYATA *et al.*, 2019; KITAMURA *et al.*, 2019).

Um estudo mostrou que os fatores socioeconômicos estão associados a DP, pois indivíduos com maior nível socioeconômico apresentam taxas mais baixas da doença,

indicadores comuns em estudos epidemiológicos são: educação, renda e ocupação que também são utilizados em pesquisas periodontais. Nesse sentido, a investigação de múltiplos fatores de risco e seus efeitos na saúde bucal tem sido o foco, na tentativa de entender os determinantes socioeconômicos, culturais e ambientais subjacentes às doenças bucais (CELESTE *et al.*, 2019). Embora evidências epidemiológicas recentes tenham mostrado uma prevalência de periodontite de 12,7% na população em geral, ela aumentou até 39% em alguns grupos raciais com uma associação dose-resposta na DRC (ARAUJO *et al.*, 2015).

6.3 Doença periodontal associada à doença renal crônica

A DP inflamatória crônica é um processo destrutivo progressivo que afeta os tecidos periodontais, causado por microrganismos. Várias pesquisas detectadas ou índice de placa em pacientes acometidos por DRC é maior quando comparados com pacientes sistematicamente normais. A presença de possíveis DP ou mudanças da saúde bucal pode afetar os focos de infecção de pacientes renais crônicos em hemodiálise, os quais são as causas extremamente suscetíveis a estas. Porém, pouco se sabe sobre a associação da DP à DRC. Vários estudos têm buscado uma ligação potencial entre DP e DRC (SOUZA *et al.*, 2005; RICARDO *et al.*, 2015). A DRC e a DP compartilham vários fatores de risco, alguns deles como a obesidade, o tabagismo e a idade. Muitas pesquisas apoiam uma forte correlação entre periodontite e doença renal. As evidências apontam o papel da inflamação periodontal e dos mediadores inflamatórios séricos elevados na aterosclerose renal, deterioração renal e desenvolvimento de doença renal em estágio terminal (ESRD), (LI *et al.*, 2021).

A DP está associada ao aumento da mortalidade na população em geral, porém seu prognóstico na DRC não é conhecido. A hipótese é que a DP e DRC estaria associada ao alto risco de mortalidade geral e cardiovascular. Foi realizado um estudo observacional prospectivo de 10.755 participantes adultos na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição, 1988–1994 (NHANES III). A DRC foi definida como taxa de filtração glomerular estimada <60 ml/minuto / $1,73$ m² ou razão albumina / creatinina ≥ 30 mg / g. A DP foi definida como moderada (perda de inserção de >4 mm, perda em ≥ 2 locais mesiais ou profundidade da bolsa de 5 mm em ≥ 2 locais de mesial) ou grave (perda de inserção de >6 mm em ≥ 2 locais mesiais e $>$ profundidade de bolsa de 5 mm em ≥ 1 local mesial). A mortalidade geral e cardiovascular foi avaliada usando modelos de riscos proporcionais

de Cox. Houve 1.813 mortes em um acompanhamento médio de 14 anos. Nas análises multivariadas, quando comparados aos participantes com DP ou DRC, aqueles com DP apenas ou com DRC apresentaram aumento da mortalidade geral (índice de mortalidade: 1,39; Intervalo de confiança 95%, 1,06-1,81 e 1,55; 1,30-1,84, respectivamente). A presença de ambos foi associada com HR (CI de 95%) 2,07 (1,65-2,59) para mortalidade geral, e 2,11 (1,52-2,94) para mortalidade cardiovascular. O aumento da prevalência de DP na DRC e sua associação com o aumento do risco de mortalidade sugerem que as recomendações da população em geral para exames dentários regulares e higiene bucal devem ser enfatizadas entre os pacientes com DRC, porém mais estudos são necessários para avaliar se o tratamento desta pode melhorar os resultados para indivíduos com DRC. (RICARDO *et al.*, 2015).

Avaliou-se 30 pacientes em hemodiálise, através do índice de placa, índice gengival, índice de cálculo e quantidade de IgA na saliva, visando determinar a condição periodontal de doentes renais crônicos. Os resultados demonstraram que esses exames foram considerados altos nestes pacientes. Com relação à necessidade de tratamento periodontal, observou-se que a maior parte dos pacientes em hemodiálise precisava de medidas de higiene bucal, raspagem supra e subgengival e fluoretação tópica. Em relação aos valores de IgA na saliva, somente três pacientes apresentaram densidade baixa. Concluiu-se que pacientes renais crônicos em hemodiálise apresentam maior acúmulo de placa bacteriana e elevada formação de cálculo dentário, necessitando de tratamento periodontal como raspagem supra e subgengival e ter um acompanhamento de um profissional da saúde bucal. (SOUZA *et al.*, 2005).

Para avaliar as condições de saúde bucal de pacientes com DRC em diálise e estabelecer a influência da duração da diálise e do metabolismo ósseo na prevalência e gravidade das alterações encontradas foi realizada uma amostra composta por 154 pacientes de ambos os sexos com DRC em diálise peritoneal ou em hemodiálise. Os pacientes foram recrutados na Central de Preparação para Transplante de Rim do Hospital Universitário Onofre Lopes (Rio Grande do Norte, Brasil), tinham mais de 18 anos e não haviam recebido tratamento odontológico nos últimos 6 meses. Foi analisado o índice de higiene bucal simplificado (OHI-S), a prevalência de cárie dentária (CPO-D) e o índice de triagem e registro periodontal (PSR). Medições de hormônio paratireóide (PTH), cálcio, fósforo e uréia, bem como radiografias panorâmicas foram obtidas de todos os pacientes, para identificar fontes de infecção, presença de cálculos dentários e alterações ósseas. Os resultados evidenciaram inflamação gengival encontrada em 100% dos

pacientes dentados, com o índice 2 sendo a pontuação PSR predominante (72,3), o índice de CPO-D foi alto (17,52). O cálculo dentário foi o achado radiográfico mais comum (70,8%). A maioria dos pacientes em diálise apresentou higiene bucal precária, acúmulo de cálculo, inflamação gengival e alterações ósseas, que representam focos de infecção. No entanto, essas manifestações não foram influenciadas pela duração da diálise ou metabolismo ósseo nesses pacientes estudados. Tomados em conjunto, os resultados indicam a necessidade de cuidados de saúde bucal nesses pacientes como parte importante do protocolo de preparação para transplante renal (QUEIROZ *et al.*, 2013).

ARTESE *et al.* (2012) investigaram o efeito da terapia periodontal não cirúrgica na composição da microbiota subgengival de pacientes com DRC. Dezesesseis indivíduos em pré-diálise (DRC) e 14 indivíduos sem evidência clínica de doença renal (grupo controle), apresentando periodontite foram tratados por raspagem e aplainamento radicular. Amostras subgengivais foram coletadas de cada paciente e analisadas quanto à sua composição na linha de base e 3 meses após a terapia, diferenças consideravelmente significativas entre os grupos do início do estudo foram encontradas. As alterações ao longo do tempo foram examinadas pelo teste de Wilcoxon. A composição microbiana do biofilme subgengival, associado a periodontite de indivíduos com DRC foi muito semelhante à de indivíduos sistemicamente saudáveis. Além disso, as espécies patogênicas persistiram em altos níveis nos locais não responsivos dos indivíduos com DRC em comparação com os pacientes do grupo controle após o tratamento.

As evidências apoiam a alta prevalência de periodontite em pacientes com DRC, vários fatores renais têm sido propostos como possíveis modificadores da patogênese da DP nessa população. Dessa forma, a periodontite emerge como um possível fator de risco não tradicional e modelo de predição para o agravamento da DRC. A ligação entre doença periodontal e DRC pode ser devido a infecção e inflamação concomitantes, o estado inflamatório periodontal pode aumentar a inflamação crônica presente na DRC, diminuindo a função renal. A terapia periodontal reduz a inflamação e melhora a função endotelial, levando a microcirculação e filtração renal mais eficazes. Pacientes com DRC com periodontite também podem ser efetivamente tratados por terapia mecânica periodontal (ARTESE *et al.*, 2012; ARAUJO *et al.*, 2015).

Higiene bucal ineficiente, bem como outros problemas locais ou sistêmicos podem potencialmente aumentar a gravidade da doença de um indivíduo. Atualmente, a etiologia microbiana das doenças periodontais é inquestionável devido ao papel fundamental do biofilme no início da inflamação dos tecidos periodontais. A presença de

microrganismos não é o suficiente para que a DP se manifeste. A modulação por várias condições locais, sistêmicas, ambientais e fatores modificáveis ou não modificáveis, é o que decide se a inflamação após o acúmulo de placa se manifesta e permanece como gengivite ou progride para periodontite (ISMAIL *et al.*, 2015; ALVES *et al.*, 2016). A presença de processo inflamatório infeccioso e crônico, como a DP, pode influenciar negativamente a progressão da DRC, motivo para a necessidade de abordagem preventiva e intervencionista multidisciplinar, enfatizando a importância da saúde bucal. A avaliação de risco periodontal parece ser uma ferramenta para realizar terapias periodontais individualizadas para melhorar o estado de saúde (KIM *et al.*, 2017).

Recentemente, vários estudos sobre a associação entre DP e DRC surgiram e tentaram demonstrar que existe uma relação entre DP e DRC. Há alguns mecanismos envolvidos na relação bidirecional entre DP e DRC: mimetismo molecular de proteínas bacterianas de choque térmico, como GroEl 60 com proteínas humanas de choque térmico secretado em resposta à lesão endotelial que poderia induzir a formação de ateroma, e níveis aumentados de anticorpos séricos para patógenos periodontais que refletem a disseminação sistêmica desses organismos e “ativação vascular e hepática, a capacidade das citocinas pró-inflamatórias em induzir disfunção endotelial e aterogênese. Um dos estudos avaliou a composição da microbiota subgengival em 81 pacientes com DRC (ainda não em diálise e em hemodiálise) com a de 62 indivíduos saudáveis sistemicamente, realizando PCR com o fluido gengival. Os pesquisadores descobriram que *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens* eram mais frequentes em pacientes com DRC do que nos controles (BASTOS *et al.*, 2011; ISMAIL *et al.*, 2015).

De acordo com ALVES *et al.* (2016) foi realizado um estudo que as bactérias foram isoladas da saliva e do biofilme oral de 30 adolescentes e adultos jovens com tratamento médico definitivo e diagnóstico de DP e DRC. Proteínas foram extraídas para identificação de microrganismos por meio da técnica de espectrometria de massa em tempo de voo por dessorção /ionização por laser assistida por matriz (MALDI-TOFMS). Os resultados mostraram que os microrganismos mais incidentes foram *Actinomyces dentalis* (43%), *Acinetobacter ursingi* (60%), *Aggregatibacter actinomycetecomitans* (60%), *Corynebacterium argentoctens* (63%), *Staphylococcus aureus* (93%), *Streptococcus salivarius* (97%) e *Tannerella forsythensis* (43%). A análise do biofilme apresentou maior incidência para *Actinomyces dentalis* (33%), *Acinetobacter ursingi* (50%), *Aggregatibacter actinomycetecomitans* (50%), *Corynebacterium argentoctens*

(70%), *Pseudomonas aeruginosa* (40%), *Staphylococcus aureus* (73%) e *Streptococcus salivarius* (87%).

A terapia periodontal pode ser um tratamento coadjuvante para indivíduos que necessitam de hemodiálise. VILELA e colaboradores 2011 investigaram a influência do tratamento periodontal dos níveis séricos da proteína C-reativa e da interleucina 6 em pacientes com DRC. Após 3 meses, observaram que o tratamento periodontal resultou na redução desses marcadores inflamatórios, indicando associação de DP crônica e DRC. Uma redução dos índices de proteína c-reativa foi observada em pacientes em hemodiálise 6 meses após a intervenção periodontal. Devido a essa associação com a resposta inflamatória sistêmica, a doença periodontal foi incluída como fator de risco não tradicional para DRC. A hipótese foi que parte da resposta inflamatória crônica observada em pacientes com DRC decorre da DP.

Os pacientes renais crônicos precisam ter seu risco avaliado e receber o diagnóstico correto de DP para realizar um plano adequado e uma terapia de manutenção periodontal. O modelo de avaliação do risco de DP analisa a susceptibilidade, progressão e prognóstico de uma doença em cada indivíduo. Pacientes em hemodiálise apresentam grande quantidade de placa bacteriana, formação excessiva de cálculo dentário, sendo que as arcadas inferiores são consideradas mais afetadas que as superiores. Esses indivíduos necessitam de atenção odontológica e orientações de higiene bucal, devendo ser conscientizados da importância da saúde bucal na manutenção de sua saúde sistêmica (SOUZA *et al.*, 2005; VILELA *et al.*, 2011).

6.4 Microbiota oral

A microbiota oral desempenha um papel fundamental na etiologia de muitas doenças, incluindo a DRC. O desequilíbrio da microbiota oral resulta em mudanças, indivíduos em hemodiálise geralmente estão em uma condição complexa no estágio final da DRC. O status de uremia e acidose metabólica e também os tratamentos (medicamentos e hemodiálise) podem alterar potencialmente o ecossistema oral e afetar o microbioma oral, resultando em doenças dos tecidos duros, como periodontite e cárie (YUE *et al.*, 2018). A cavidade bucal abriga um grande número de microrganismos, incluindo espécies bacterianas, vírus, micoplasma e fungos. O biofilme da placa subgingival é uma matriz fechada de populações bacterianas que aderem umas às outras ou a uma superfície. Existem poucos estudos realizados sobre a flora microbiana

subgengival em pacientes com DRC (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; ISMAIL *et al.*, 2015).

Este estudo piloto transversal incluiu pacientes com DRT em hemodiálise, bem como indivíduos controle, sem DRC. Os participantes do estudo receberam um exame bucal que incluiu o número de dentes ausentes, pontuação da placa, profundidade de bolsa, sangramento a sondagem e nível gengival. Amostras de placa subgengival foram coletadas da bolsa mais profunda em dois quadrantes diferentes após a remoção da placa supragengival. Dentro das limitações deste estudo não foi encontrado grandes diferenças no microbioma subgengival entre DRC e grupo controle, além da diminuição da diversidade α em alguns indivíduos com doença renal crônica (ARAUJO *et al.*, 2015).

Nesse estudo transversal foi avaliado o status periodontal e os padrões microbiológicos orais de uma população com DRT em hemodiálise. Os sujeitos realizaram exame clínico periodontal, amostras de placas subgengivais foram realizadas e analisadas usando um método semiquantitativo teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar *Porphyromas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Amostras de placa subgengival e saliva foram estudo para *Candida* e *Enterobacteriaceae*. Foram avaliados 52 pacientes adultos em hemodiálise: 24 homens (46,2%) e 28 mulheres (53,8%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação ao índice de sangramento, número de dentes ou porcentagem de perda de inserção ≥ 3 mm entre pacientes em hemodiálise e o grupo controle. No entanto, uma diferença estatisticamente significativa foi observada no grau de higiene bucal. Com base nas conclusões apresentadas aqui, não podemos associar a DRT à destruição periodontal mais grave. No entanto, os indivíduos em hemodiálise apresentaram maior número de microrganismos periodontopáticos quando comparados ao controle pareado. A duração prolongada do tratamento da hemodiálise não tem uma relação estatisticamente significativa com a porcentagem de locais com perda de inserção ≥ 3 mm, microbiota específica ou composição do biofilme (CASTILLO *et al.*, 2007).

Neste estudo de pacientes com periodontite crônica, a doença e os principais patógenos periodontais encontrados em pacientes com DRC foram comparados com os detectados em indivíduos sem doença sistêmica. Dezenove pacientes com periodontite crônica sem evidência de doença sistêmica (grupo controle), 25 pacientes com periodontite e DRC que estavam nos estágios pré-diálise (grupo pré-diálise) e 22 pacientes com periodontite e DRC que estavam em terapia de substituição renal (TRS

grupo) foram examinados. A gravidade da periodontite crônica foi baseada na investigação da profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. A definição e o estágio da DRC foram baseados nos critérios propostos pela Iniciativa de Qualidade de Resultados de Doenças Renais da National Kidney Foundation. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada usando a equação da modificação da dieta na doença renal e a identificação de microrganismos na placa subgingival foi realizada por PCR. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* foram os patógenos mais comuns encontrados nos dois grupos associados a DRC. Se comparado ao grupo controle, o nível de inserção clínico foi associado com presença da microbiota. Observou-se forte associação entre a frequência de *Porphyromonas gingivalis* ($P = 0,008$), *Treponema denticola* ($P = 0,013$). A periodontite é mais grave e está associada ao aumento da frequência de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* em indivíduos com DRC (BASTOS *et al.*, 2011).

CIONCA *et al.* (2010) realizaram um estudo de testes microbiológicos antes da terapia antibiótica e foram úteis para prever quais pacientes se beneficiariam especificamente da amoxicilina adjuvante e do metronidazol administrados durante a raspagem e alisamento radicular dentro de 48 horas. Este foi um estudo longitudinal randomizado, de 6 meses, de centro único, duplo-cego e controlado por meio de placebo. Cinquenta e um indivíduos receberam desbridamento periodontal de boca total, realizado em 48 horas; então, 25 indivíduos receberam metronidazol, 500 mg e amoxicilina, 375 mg, três vezes ao dia por 7 dias, e 26 receberam um placebo (grupo controle). Amostras microbiológicas reunidas foram coletadas da bolsa mais profunda na linha de base em cada quadrante antes e 6 meses após o tratamento. Seis patógenos periodontais foram quantificados por PCR em tempo real. Quarenta e sete voluntários foram acompanhados por 6 meses. Como resultados obteve-se um menor número médio de locais persistentes, com profundidade de sondagem maior que 4mm e sangramento a sondagem controlado (0,4 versus 3,0; $P = 0,005$; mês 6). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* não foi detectado no grupo antibiótico após o tratamento. No entanto, no grupo placebo, três dos seis indivíduos positivos para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* continuaram positivos. Sendo assim foram obtidos excelentes resultados clínicos no grupo de antibióticos independentemente da presença ou ausência de seis periodonto-patógenos clássicos antes do tratamento.

6.5 Complexos bacterianos na cavidade oral

Há algum tempo foi identificado que existem espécies bacterianas em complexos na placa subgengival de sulcos gengivais ou bolsas periodontais (SOCRANSKY *et al.*, 1998). A microbiota oral apresenta grande diversidade em sua composição devido ao contato contínuo da cavidade oral com o meio externo. Temperaturas, dieta, pH, hábitos alimentares são importantes fatores que contribuem no estabelecimento do microbiota oral. Biofilmes microbianos colonizam-se em várias superfícies da cavidade oral, mucosa bucal, dorso da língua, superfícies dentais e sulco gengival. Métodos baseados em genes, como clonagem de amplicons aleatórios, PCR-RELP, técnicas de amplificação por PCR T-RELP, DGGE e análise de microarranjos de DNA, foram aplicados para aumentar o conhecimento relacionado ao microbioma da cavidade oral. Estudos demonstram a relação entre a microflora desequilibrada e o desenvolvimento de doenças como DP, diabetes tipo 2, cárie dentária, doenças relacionadas ao sistema circulatório. As dietas, o habitat, costumes humanos podem contribuir desencadeando e influenciando a ativação dessas bactérias na flora microbiana. Essas bactérias orais podem se espalhar pela circulação do sangue e pela deglutição, e induzir algumas respostas inflamatórias em outros tecidos distantes por meio da disseminação pelo sistema circulatório (SHARMA *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2021).

Esses complexos microbianos do biofilme subgengival são classificados em cinco grupos: vermelho, verde, laranja, amarelo e roxo. O complexo vermelho consiste no grupo estreitamente relacionado: *Tannerella forsythia*, *Porphromonas gingivalis* e *Treponema denticola*. O complexo laranja compõe-se em um grupo principal relacionado, incluindo membros do *Fusobacterium nucleatum/ periodoniicum* subespécie, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* e *Peptostreptococcus micros*. As espécies associadas a este grupo incluíram: *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* e *Campylobacter graellis*. O complexo amarelo consistia em *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus intermedius*. O complexo verde era composto de 3 espécies de *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e Sorotipo de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. O complexo roxo consistia em *Veillonella parvula* e *Actinomyces odontolyticus* (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

A avaliação do periodonto se baseia em diversas medições físicas (exemplo: perda óssea, mobilidade, recessão, nível de fixação, profundidade de sondagem grau de

inflamação, para determinar a classificação da DP. O biofilme dental é necessário para o desenvolvimento da periodontite, sendo que, as bactérias são responsáveis pela caracterização, biossíntese, regulação e contribuição do biofilme oral. A formação de biofilme é um fator de virulência chave para uma ampla gama de microrganismos que causam infecções crônicas. A natureza multifatorial do desenvolvimento de biofilme e tolerância a drogas impõe grandes desafios para o uso de antimicrobianos convencionais e indica a necessidade de terapias multi-direcionadas ou combinatórias (MARIOTTI; HEFTI, 2015; KOO *et al.*, 2017). O biofilme se apresenta na maioria das vezes em áreas interproximais, restaurações mal adaptadas, regiões de fissuras, afirmando-se então, que o biofilme dental é proveniente da interação entre fatores anatômicos que impedem uma higiene oral satisfatória, ou devido à ausência/deficiência desta higiene oral por parte do indivíduo, bem como, a dieta e fatores nutricionais contidas no fluido gengival e bucal modificam tal biofilme (MARIOTTI; HEFTI, 2015).

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivos gerais

Avaliar através de uma revisão sistemática e metanálise a prevalência dos complexos bacterianos verde e laranja associados com DP em indivíduos com DRC em hemodiálise.

7.2. Objetivos específicos

1. Entender a relação dos complexos bacterianos verde e laranja associados com DP em indivíduos com DRC em hemodiálise.
2. Verificar a inter-relação entre os estudos que envolvem bactérias dos complexos verde e laranja.
3. Apresentar a prevalência das bactérias dos complexos verde e laranja em amostras de bolsas periodontais de pacientes com DRC em hemodiálise.

8. MATERIAIS E MÉTODOS

8.1 Protocolo e registro

Essa revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de identificação CRD 42020161794, e estruturada de acordo com as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2015; HUTTON *et al.*, 2015).

8.2 Critérios de eleição

Os critérios de eleição foi por meio de PICOS (Participantes - dentes permanentes humanos com doença periodontal, doença renal crônica; Intervenção ou exposição - ensaios microbiológicos de intervenção ou exposição em bolsas periodontais; Comparação ou controle - nenhum ou dentes permanentes humanos sem bolsas periodontais, paciente sem doença renal crônica; Resultado primário - associação entre complexos microbiológicos específicos em bolsas periodontais em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise; Tipos de estudos incluídos - ensaios clínicos e estudos observacionais.

8.3 Questão de pesquisa focada

Nessa revisão sistemática, a pergunta abordada foi:

Há prevalência de microbiota dos complexos verde e laranja presentes nas bolsas periodontais de pacientes renais crônicos em hemodiálise com aqueles que não fazem hemodiálise?

8.3.1 Critérios de inclusão

- I. Incluiremos estudos que investigaram o perfil microbiológico em bolsas periodontais de pacientes com DRC com lesão periodontal em dentes permanentes.
- II. Nenhuma restrição de tempo ou idioma será aplicada.

8.3.2 Critérios de exclusão

- I. Estudos em dentes decíduos;
- II. Estudos em dentes de ápice abertos;

- III. Estudos periodontais nos quais as bactérias dos complexos verde e laranja não são descritas;
- IV. Estudos que não associam microrganismos à DRC em hemodiálise;
- V. Revisões, relatos de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências e pesquisas laboratoriais.

8.4 Estratégia de pesquisa

As bases de dados: Pubmed, Scielo, Lilacs, Web of Science, Science Direct, Scopus, Cochrane e literaturas adicionais: Google Scholar web search, Opengrey, Hand searches of bibliographies from included studies, Experts, Proquest, foram pesquisadas na data de 13 de dezembro de 2020, por meio de dois revisores independentes (J.O.M e D.D.M) usando termos MeSH e outras palavras-chaves tanto no plural quanto no singular e adaptadas conforme cada base de dados (**Tabela 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Em seguida, as referências foram exportadas para um aplicativo específico para revisões sistemáticas (Rayyan QCRI). O processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (D.J.G), a fim de agilizar a seleção dos estudos e permitir a seleção duplo-cego no primeiro momento da seleção de estudos, pelos dois revisores (J.O.M e D.D.M). Assim, somente o terceiro revisor (D.J.G) pode verificar as discrepâncias durante a seleção dos estudos elegíveis.

Tabela 1. Termos e estratégias de busca nas bases de dados

Base de dados	Palavras- chave
---------------	-----------------

Pubmed	<p>(“CDK” OR “hemodialysis”[Mesh Terms] OR “HD” OR “chronic kidney disease” OR “renal insufficiency”[Mesh Terms] OR “haemodialysis” OR “chronic renal failure”[Mesh Terms] OR “renal dialysis”[Mesh Terms] OR “renal haemodialysis” OR “renal hemodialysis” OR “renal transplantation”[Mesh Terms] OR “renal transplantations”[Mesh Terms]) AND(“periodontics”[Mesh Terms] OR “periodontal” OR “perio” OR “periodontal pocket”[Mesh Terms] OR “periodontal pockets”[Mesh Terms] OR “periodontal tissue” OR “periodontal disease”[Mesh Terms] OR “periodontal diseases”[Mesh Terms] OR “pathways” OR “periodontium”[Mesh Terms] OR “periodontitis”[Mesh Terms] OR “periodontally”)</p> <p>AND(“<i>Fusobacterium periodonticum</i>” OR “<i>Parvimonas micra</i>” OR “<i>Prevotella intermedia</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Prevotella nigrescens</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Streptococcus constellatus</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Campylobacter gracilis</i>” OR “<i>Porphyromonas gingivalis</i>” OR “<i>Tannerella forsythia</i>” OR “<i>Treponema denticola</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Fusobacterium nucleatum</i>”[Mesh</p>
	<p>Terms] OR “<i>Campylobacter rectus</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Campylobacter showae</i>” OR “<i>Eubacterium nodatum</i>” OR “<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>”[Mesh Terms] OR “<i>Capnocytophaga gingivalis</i>” OR “<i>Capnocytophaga ochracea</i>” OR “<i>Capnocytophaga sputigena</i>” OR “<i>Eikenella corrodens</i>”[Mesh Terms] 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”[Mesh Terms] OR “human microbiomes”[Mesh Terms] OR “bacterial” OR “biofilm”[Mesh Terms] OR “biofilms”[Mesh Terms] OR “pathogens” OR “microbiota”[Mesh Terms] OR “microbiotas”[Mesh Terms] OR “microbial” OR “culture” OR “anaerobic bacteria”[Mesh Terms] OR “microbiology”[Mesh Terms] OR “pathogenicity”[Mesh Terms] OR “plaque dental”[Mesh Terms] OR “microflora” OR “flora”)</p>

Scopus	<p>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 transplantions”) 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(“<i>Fusobacterium periodonticum</i>” OR “<i>Parvimonas micra</i>” OR “<i>Prevotella intermedia</i>” OR “<i>Prevotella nigrescens</i>” OR “<i>Streptococcus constellatus</i>” OR “<i>Campylobacter gracilis</i>” OR “<i>Porphyromonas gingivalis</i>” OR “<i>Tannerella forsythia</i>” OR “<i>Treponema denticola</i>” OR “<i>Fusobacterium nucleatum</i>” OR “<i>Campylobacter rectus</i>” OR “<i>Campylobacter showae</i>” OR “<i>Eubacterium nodatum</i>” OR “<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Capnocytophaga gingivalis</i>” OR “<i>Capnocytophaga ochracea</i>” OR “<i>Capnocytophaga sputigena</i>” OR “<i>Eikenella corrodens</i>” 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</p>
	<p>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”)</p>

Web of Science	<p>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=(“<i>Fusobacterium periodonticum</i>” OR “<i>Parvimonas micra</i>” OR “<i>Prevotella intermedia</i>” OR “<i>Prevotella nigrescens</i>” OR “<i>Streptococcus constellatus</i>” OR “<i>Campylobacter gracilis</i>” OR “<i>Porphyromonas gingivalis</i>” OR “<i>Tannerella forsythia</i>” OR “<i>Treponema denticola</i>” OR “<i>Fusobacterium nucleatum</i>” OR “<i>Campylobacter rectus</i>” OR “<i>Campylobacter showae</i>” OR “<i>Eubacterium nodatum</i>” OR “<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Capnocytophaga gingivalis</i>” OR “<i>Capnocytophaga ochracea</i>” OR “<i>Capnocytophaga sputigena</i>” OR “<i>Eikenella corrodens</i>” 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”)</p>
Cochrane	<p>TITLE-ABS (“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 (“periodontics” OR “periodontal” OR “perio” OR “periodontal pocket” OR “periodontal pockets” OR “periodontal tissue” OR “periodontal disease” OR “periodontal diseases” OR</p>

	<p>“pathways” OR “periodontium” OR “periodontitis” OR “periodontally”) AND TITLE-ABS(“<i>Fusobacterium periodonticum</i>” OR “<i>Parvimonas micra</i>” OR “<i>Prevotella intermedia</i>” OR “<i>Prevotella nigrescens</i>” OR “<i>Streptococcus constellatus</i>” OR “<i>Campylobacter gracilis</i>” OR “<i>Porphyromonas gingivalis</i>” OR “<i>Tannerella forsythia</i>” OR “<i>Treponema denticola</i>” OR “<i>Fusobacterium nucleatum</i>” OR “<i>Campylobacter rectus</i>” OR “<i>Campylobacter showae</i>” OR “<i>Eubacterium nodatum</i>” OR “<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>” OR “<i>Capnocytophaga gingivalis</i>” OR “<i>Capnocytophaga ochracea</i>” OR “<i>Capnocytophaga sputigena</i>” OR “<i>Eikenella corrodens</i>” 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”)</p>
Lilacs	<p>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”) (“CDK” OR “hemodiálisis” OR “HD” OR “enfermedad renal crónica” OR “insuficiencia renal ” OR “insuficiencia renal crónica” OR “diálisis renal” OR “hemodiálisis renal” OR “ trasplante renal ” OR “ trasplantes renales”)</p> <p>(“CDK” OR “hemodiálise” OR “HD” 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”) (“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”) (“Periodontia” OR “periodontal” OR</p>

	<p>"perio" OR "bolsa periodontal" OR "bolsas periodontais" OR "tecido periodontal" OR "doença periodontal" OR "doenças periodontais" OR "vias" OR "periodonto" OR "periodontite" OR "Periodontalmente") AND tw=(<i>Fusobacterium periodonticum</i> OR <i>Parvimonas micra</i> OR <i>Prevotella intermedia</i> OR <i>Prevotella nigrescens</i> OR <i>Streptococcus constellatus</i> OR <i>Campylobacter gracilis</i> OR <i>Porphyromonas gingivalis</i> OR <i>Tannerella forsythia</i> OR <i>Treponema denticola</i> OR <i>Fusobacterium nucleatum</i> OR <i>Campylobacter rectus</i> OR <i>Campylobacter showae</i> OR <i>Eubacterium nodatum</i> OR <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i> OR <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> OR <i>Capnocytophaga gingivalis</i> OR <i>Capnocytophaga ochracea</i> OR <i>Capnocytophaga sputigena</i> OR <i>Eikenella corrodens</i> 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")</p>
--	--

8.4 Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em dois momentos. No primeiro momento, através do uso do aplicativo Rayyan QCRI (https://rayyan.qcri.org/users/sign_in), os estudos identificados na pesquisa (n=4.737), foram lidos pelo seu título e resumo de modo independente e através do cegamento dos dois revisores (J.O.M e D.D.M) com o objetivo de identificar os estudos elegíveis para a presente revisão. Ao final da seleção dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor (D.J.G) demonstrou os resultados. Houve um total de 20 artigos em conflito durante a seleção e que foram resolvidos na presença do terceiro revisor, sendo que ao resolver os conflitos, 6 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Assim, em um segundo momento, os mesmos revisores fizeram a leitura completa dos 6 artigos também de modo independente e aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas ou desacordos foram resolvidos por análise de cada

estudo e discussão na presença do terceiro revisor para obter consenso (D.J.G). Quaisquer desacordos referentes à elegibilidade foram discutidos na presença da coordenadora (M.S.T). (**FIGURA 1**).

8.5 Extração de dados

A extração de cada artigo selecionado foi realizada pelos dois revisores independentemente (J.O.M e D.D.M). As variáveis extraídas de cada artigo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes (n, idade) medidas de resultado, o resultado, e também conclusões pertinentes. Os dados foram tabulados em uma planilha do Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), para armazenar as informações encontradas e selecionadas.

8.6 Processo de coletas de dados e itens de dados

Processo que foi usado para selecionar os estudos foram realizados por dois revisores de maneira independentes (J.O.M e D.D.M). Os dados importantes coletados de cada estudo incluíram características dos estudos (autores, ano de publicação, país, etnia) características dos participantes (idade, gênero), medidas de resultado, resultado e conclusões. Além disso, informações das características periodontais como: profundidade de sondagem, localização da bolsa periodontal, mobilidade dental, perda óssea, perda de nível de inserção clínica, sangramento gengival e classificação.

8.7 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 para Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>). Desse modo, foi adaptado as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidência dos artigos selecionados. Assim, cada revisor extraiu de forma independente os dados encontrados (J.O.M e D.D.M). Casos de desacordo foram resolvidos por um terceiro revisor (D.J.G) e pela coordenadora do estudo (MST). Dessa forma foram atribuídos scores para a qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados. Ao final, foi realizado um cálculo a esses escores distribuídos. Dessa maneira, os artigos dentro de

cada critério, obteve um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0), para cada estudo. Assim, o risco de viés foi categorizado como alto, quando o estudo atingiu até 49% da pontuação “sim”, viés moderado se os estudos atingiram de 50% a 69% da pontuação “sim” e viés baixo quando o estudo atingiu mais de 70% da pontuação “sim”.

8.8 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%.

8.9 Análise de subgrupos

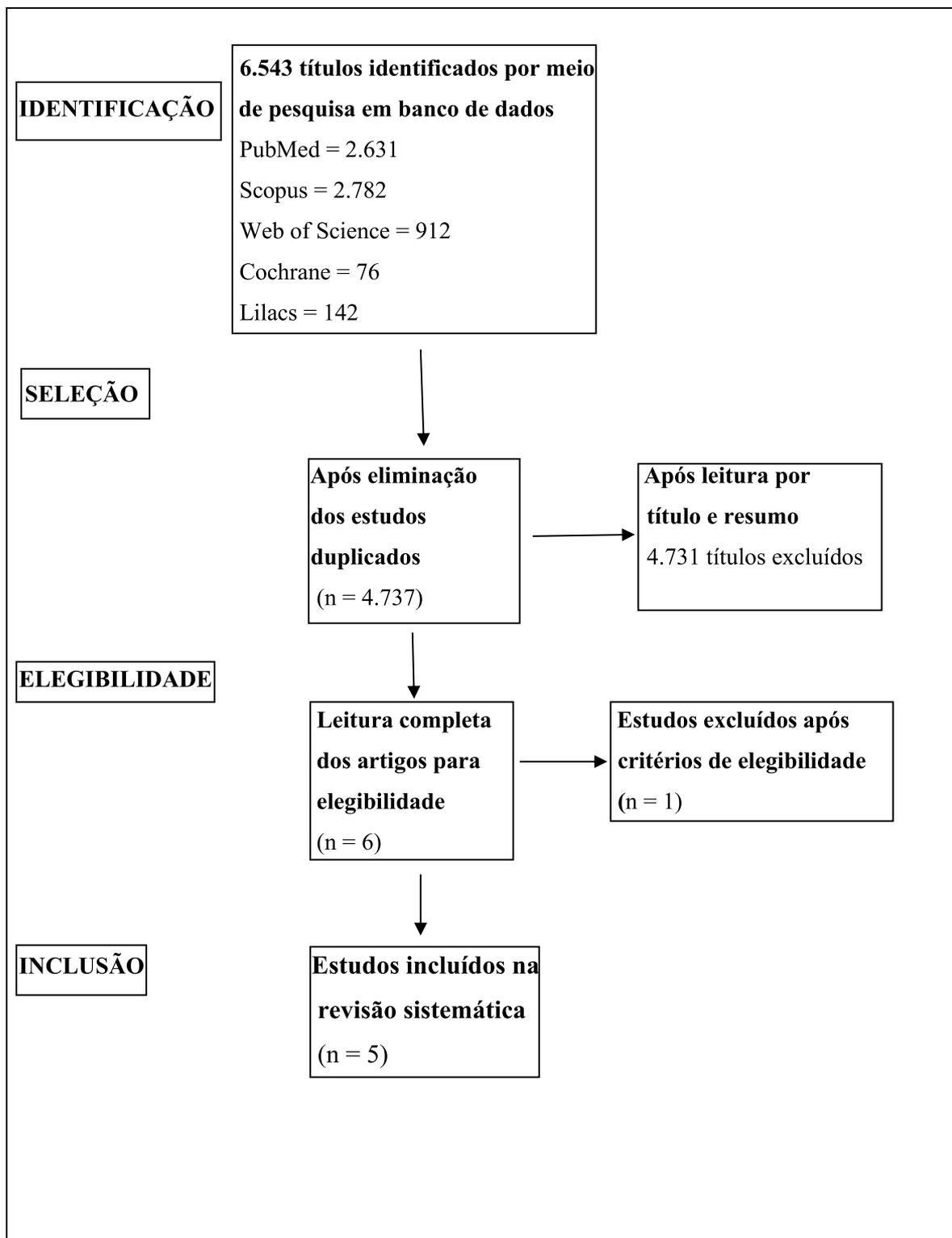
Classificamos em subgrupos com base na prevalência de complexo microbiológicos verde e laranja presente nas bolsas periodontais de indivíduos com DRC em hemodiálise.

9. RESULTADOS

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

incluídos para a seguinte revisão (**Tabela 2 e Tabela 3**). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma da 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 por ser um 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 na **Tabela 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.

Tabela 2. Razão de exclusão e estudos incluídos (n= 6)

Primeiro autor	Razão da exclusão
1.BASTOS et al., 2011	Incluído
2.TAKEUCHI et al., 2007	Incluído
3.CASTILLO et al., 2006	Incluído
4.SCHMALZ et al., 2016	Incluído
5.ISMAIL et al., 2015	Estudo em pacientes que estavam em pré-diálise e bactérias dos complexos verde e laranja não foram investigadas
6.SCHMALZ et al., 2017	Incluído

Tabela 3. Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos

Referência	País	Etnia	Amostras	Método de detecção	Design de estudo	Sexo	Idade (média)
Castillo et al. (2007)	Espanha	Granada	52	PCR	Transversal	24 homens (46,2%) e 28 mulheres (53,8%)	61,5
Takeuchi et al. (2007)	Japão	Tóquio	41	PCR	Transversal	NR	61,6
Bastos et al. (2011)	Brasil	Minas Gerais	22	PCR	Transversal	NR	56
Schmalz et al. (2016)	Alemanha	Leipzig	35	PCR	Transversal	M – 21 F – 14	56,4
Schmalz et al. (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 outras 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 recrutação 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.

Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Os 5 artigos atenderam a 8 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam 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 determinado microrganismo.

Características das medidas de resultado

Todos os artigos relataram a composição da placa microbiana das bolsas periodontais por meio de medidas como: níveis ou prevalência ou proporção ou abundância para cada microrganismo encontrado nos indivíduos. Com isso, uma análise quantitativa das espécies rastreadas foi realizada (**Tabela 7**).

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 PS

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> (2016)	Schmalz <i>et al.</i> (2017)	
1. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
2. População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
4. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
5. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
6. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
7. Prazo	NA	NA	NA	NA	NA	0

8. Níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	CD	CD	CD	CD	CD	0
10. Avaliação de exposição repetida	NA	NA	NA	NA	NA	0
11. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
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	5
TOTAL	8	8	8	8	8	

Legenda: NA: não aplicável; CD: não foi possível determinar.

Características microbiológicas

A **Tabela 7** demonstra a prevalência dos complexos microbiológicos verde e laranja em amostras da bolsa periodontal de indivíduos com DRC em hemodiálise. As bactérias do complexo laranja e suas respectivas prevalências são: *Prevotella intermedia* (16.85%), *Prevotella nigrescens* (37.51%). Em relação ao complexo verde, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69%). Em geral, em amostras de bolsas periodontais, as bactérias dos complexos verde e laranja obtiveram prevalência menor que 50%.

Tabela 6 – Estudos de prevalência de bactérias dos complexos verde e laranja em amostras da bolsa periodontal.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I 2 (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo verde					
▪ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (n=5)	25	303	6.69% (2.07-19.56)	84% (68-92%)	(0.14-78.81)
Complexo laranja					
▪ <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)
Complexo Vermelho					
<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

A DRC inclui várias patologias renais que determinam a perda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) (BASTOS *et al.*, 2011). Os mediadores inflamatórios séricos elevados na aterosclerose renal, deterioração renal e o desenvolvimento de doença renal em estágio terminal (ESRD) podem ser agravados pela inflamação periodontal, afetando os focos de infecção de pacientes renais crônicos.

A DP é definida como uma infecção crônica e inflamação dos tecidos de suporte e proteção, causada pela placa bacteriana, pode manifestar não apenas sintomas locais, mas também influenciar na progressão de doenças sistêmicas. Dessa forma, constata-se que a periodontite pode ser um fator de risco para DRC (KITAMURA *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2021).

Em todos os estudos foram incluídos apenas pacientes com DRC em hemodiálise para a meta-análise. Foi relatado que a influência do microbiota oral pode se estender além da cavidade oral, influenciando nas condições sistêmicas. A formação de biofilmes de placa dentária na margem gengival é um fator iniciador da periodontite (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1994). A DP pode se tornar uma fonte de infecção, visto que pacientes com DRC são susceptíveis devido à imunodeficiência causada pela uremia. (QUEIROZ *et al.*, 2013).

Os complexos microbianos do biofilme subgengival são classificados em cinco grupos: vermelho, verde, laranja, amarelo e roxo, (SOCRANSKY *et al.*, 1998). Os estudos que apresentam a prevalência desses complexos em lesões periodontais ainda são insuficientes. Assim, esta revisão sistemática de literatura selecionou apenas 5 estudos após passar por alguns critérios de inclusão e exclusão (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; TAKEUCHI *et al.*, 2007; SCHMALZ *et al.*, 2016; SCHMALZ *et al.*, 2017). Ao analisar os resultados, é possível afirmar que as bactérias do complexo verde e laranja tiveram pouca prevalência, embora a literatura relate que esses microrganismos são importantes nas lesões periodontais.

Os resultados dos estudos publicados e incluídos apresentam algumas evidências sobre a microbiota subgengival (CASTILLO *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; TAKEUCHI *et al.*, 2007; SCHMALZ *et al.*, 2016; SCHMALZ *et al.*, 2017). Detectou-se

que a presença de três bactérias do complexo vermelho associada simultaneamente à doença periodontal em pacientes com DRC em hemodiálise, os microrganismos mais identificados em ambos os sítios *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (BASTOS *et al.*, 2011). Outro estudo revelou que *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Prevotella nigrescens* do grupo da doença foram todos significativamente maior do que no grupo controle (TAKEUCHI *et al.*, 2007). (CASTILLO *et al.*, 2007) teve como bactéria mais prevalente *Tannerella.forsythia*, seguido por *Prevotella nigrescens*, *Prevotella gingivalis*, *P. intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

SCHMALZ *et al.* (2016) constatou que a prevalência de diferentes bactérias foi semelhante em ambos os grupos de hemodiálise (HD) e transplante de rim (KT), mas com prevalência significativamente maior de *Parvimonas micra* (HD: 97%, KT: 16%) e *Capnocytophaga* (HD: 93%, KT:44%). Dos 11 patógenos periodontais investigados nos grupos não diabetes (não DM), diabetes (DM) no estudo de SCHMALZ *et al.* (2017), *Fusobacterium nucleatum* (não DM: 98%, DM: 96%), *Capnocytophaga spp.* (não DM: 90%, DM: 78%), *P. micra* (não DM: 73%, DM: 67%) e *Tannerella forsythia* (não DM: 62%, DM: 50%) foram as bactérias mais frequentes.

A formação do biofilme é um dos principais fatores de virulência chave para uma ampla gama de microrganismos que causam a periodontite. Os fatores são multifatoriais do desenvolvimento do biofilme: anatomia que dificulta uma higienização satisfatória ou devido à ausência dessa higiene oral pelo indivíduo, bem como dieta, fatores nutricionais também influenciam. Esses biofilmes estão intimamente relacionados à saúde bucal e às patologias e dependem de sua constituição e localização. Indicando a necessidade de terapias multidirecionadas ou combinatórias (MARIOTTI; HEFTI, 2015; KOO *et al.*, 2017)

Para tratar a DP, é imprescindível reconhecer o papel patogênico das bactérias que se acumulam na BP. 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 (MOMBELLI *et al.*, 2017). ARTESE *et al.* (2012) investigaram o efeito da terapia periodontal não cirúrgica na composição da microbiota subgengival de pacientes com DRC e de indivíduos sistemicamente saudáveis, foi verificado que sua composição era semelhante. No entanto, altos níveis de espécies patogênicas persistiram na microbiota subgengival de pacientes com DRC após o tratamento.

Em relação a metodologia empregada para detecção bacteriana os 5 estudos utilizaram técnica de biologia molecular, sendo esta: PCR (CASTILLO *et al.*, 2007; TAKEUCHI *et al.*, 2007; BASTOS *et al.*, 2011; SCHMALZ *et al.*, 2016; SCHMALZ *et al.*, 2017). 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 (SOCRANSKY *et al.*, 2004; BONK *et al.*, 2018). Um estudo demonstrou a utilidade de um método de detecção de PCR baseado em rRNA 16S para identificar microrganismos subgingivais importantes. A PCR oferece um método de detecção altamente sensível e específico para bactérias em processos biológicos (ASHIMOTO *et al.*, 1996).

Apesar do número limitado de estudos na literatura sobre o tema desta pesquisa. Foi analisado o resultado dos estudos inclusos e publicados até a presente data desta revisão sistemática, no geral, a ordem de espécies mais prevalentes dos complexos verde e laranja em amostras da BP foram - *Prevotella nigrescens* (37.51%), *Prevotella intermedia* (16.85), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69). Apesar dessas bactérias serem consideradas como patógenos periodontais, foi detectado em baixa prevalência nos estudos incluídos nessa revisão.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans é um cocobacilo capnofílico Gram negativo, é um bastão pequeno, não móvel, sacarolítico e de extremidades arredondadas. uma bactéria periopatógena 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 (HERBERT *et al.*, 2016).

Alguns estudos relatam maior prevalência em sujeitos com DP com pareados com indivíduos saudáveis. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é reconhecido como um possível patógeno periodontal, por sua maior frequência de detecção e números elevados nas lesões de periodontite (SOCRANSKY *et al.*, 2004; SOCRANSKY e HAFFAJEE, 1994).

Prevotella intermedia e *Prevotella nigrescens*, pertencentes ao complexo laranja estão entre as espécies mais frequentemente encontradas na placa subgingival intimamente associado a doença (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

Prevotella intermedia, um anaeróbio 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 (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 1994).

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 subgingival, o que pode refletir mudanças na dinâmica microbiana e ambiental no ecossistema microbiano subgingival. 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, proteinases e toxinas, sugerindo que cepas de locais de doença podem ter virulência mais específica, particularmente para *Prevotella intermedia* (ZHANG *et al.*, 2017).

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 a metodologia do presente estudo e as medidas de resultado não foi possível determinar.

Por fim, as limitações metodológicas observadas ao longo desta revisão sistemática estão centralizadas no número restrito de artigos inclusos, pois ainda são poucos os estudos que investiguem estes complexos bacterianos verde e laranja com associação em pacientes doentes renais crônicos em hemodiálise. Indicando uma necessidade de mais estudos abordando esse assunto e padronização de dados epidemiológicos, metodológicos, métodos microbiológicos e estatística nesses novos estudos.

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.

11. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos e das limitações encontradas nessa revisão, pode-se concluir que houve uma baixa prevalência desses microrganismos dos complexos estudados (verde e laranja), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (6.69%) *Prevotella intermedia* (16.85%), *Prevotella nigrescens* (37.51%). Apesar dessas bactérias serem consideradas patógenos periodontais importantes no agravamento da doença periodontal. Os estudos que abordam a prevalência destes complexos em bolsas periodontais ainda são escassos, necessitando de novos estudos acerca do assunto, para compreender o perfil microbiológico dos pacientes com DRC e correlacioná-lo com as possíveis condições clínicas e de reparo para o controle dessa patologia.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, L. A. C.; SOUZA, R. C.; SILVA, T. M. C.; WATANABE, A.; DIAS, M.; MENDES, M. A.; CIAMPONI, A. L. Identification of microorganisms in biofluids of individuals with periodontitis and chronic kidney disease using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, v. 2016, n. 30, p. 1228-1232.

ARTESE, H. P. C.; SOUSA, C. O. de.; TORRES, M. C. M. de 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. *Braz Oral Res*, v. 26, n. 4, p. 366–372, 2012.

ARAÚJO, M. V. F.; HONG, B. Y.; FAVA, P. L.; KHAN, S.; BURLESON, J. A.; FARES, SAMSON, W.; STRAUSBAUGH, L. D.; DIAZ, P. I.; IOANNIDOU, E. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrol*, v. 16, n. 1, p. 1-7, 2015.

ASHIMOTO, A.; CHEN, C.; BAKKER, I.; SLOTS, J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol. Immunol*, v. 11, n. 4, p. 266-273, 1996.

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. *Arch Oral Biol*, v. 56, n. 8, p. 804-811, 2011.

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

BOKOR-BRATIC, M. Clinical significance of analysis of immunoglobulin A levels in saliva. *Med Pregl*, v. 53, p. 164-8, 2000.

BONK, F.; POPP, D.; HARMS, H.; CENTLER, F. PCR-based quantification of tax-specific abundances in microbial communities: Quantifying and avoiding common pitfalls. *J Microbiol Methods*, v. 153, p. 139-147, 2018.

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 Dis*, v.13, n.2, p. 198-205, 2007.

CATON, J. G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K. S.; MEALEY, B. L.; PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; TONETTI, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, v. 89, n. (Suppl 1), p. S1-S8, 2018.

CELESTE, R. K.; OLIVEIRA, S. C.; JUNGES, R. Threshold-effect of income on periodontitis and interactions with race/ethnicity and education. *Rev. Bras. Epidemiol*, v. 14, n. 22, p. e190001, 2019.

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

HAFFAJEE, D. A.; SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, v. 5, p. 78-111, 1994.

HARHAY, N. M.; YANG, W.; SHA, D.; ROY, J.; CHAI, B.; FISCHER, J. M.; HAMM, L. L.; HART, D. P.; HSU, C.; HUAN, Y.; HULM, M. A.; KALLEM, R. R.; TAMURA, K. M.; PORTER, C. A.; RICARDO, C. A.; SLAVEN, A.; ROSAS, E. S.; TOWNSEND, R. R.; REESE, P. P.; LASH, P. J.; AKKINA, S. Health-Related Quality of Life, Depressive Symptoms, and Kidney Transplant Access in Advanced CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med*, v, 2, n. 5, p. 600-609, 2020.

HERBERT, B. A.; NOVINCEN, C. M.; KIRKWOOD, K. L. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. *Mol Oral Microbiol*, v. 31, n. 3, p. 207-227, 2016.

HILL, N. R.; FATOBA, S. T.; OKE, J. L.; HIRST, J. A.; O'CALLAGHAN, C. A.; LASSERSON, D. S.; HOBBS, F. D. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 7, p. 1-18, 2016.

HUTTON, B.; SALANTI, G.; CALDWELL, D. M.; CHAIMANI, A.; SCHMID, C. H.; CAMERON, C.; IOANNIDIS, J. P.; STRAUS, S.; THORLUND, K.; JANSEN, J. P.; MULROW, C.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; GÖTZSCHE, P. C.; DICKERSIN, K.; BOUTRON, I.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, v. 162, n. 11, p. 777-784, 2015.

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.

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. 4, p. 3413, 2019.

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

LANG, N. P.; BARTOLD, P. M. Periodontal health. *J Periodontol*, v. 89, n. (Suppl 1), p. S9-S16, 2018.

LI, L.; ZHANG, Y-L.; LIU, X-Y.; MENG, X.; ZHAO, R-Q.; OU, L-L.; LI, B-Z.; XING, T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol*, v. 11 n. 12, 2021

MARIOTTI, A.; HEFTI, A. F. Defining periodontal health. *BMC Oral Health*, v. 15, n. 1, p. 1-18, 2015.

MIYATA, Y.; OBATA, Y.; MOCHIZUKI, Y.; KITAMURA, M.; MITSUNARI, K.; MATSUO, T.; OHBA, K.; MUKAE, H.; NISHINO, T.; YOSHIMURA, A.; SAKAI, H. Periodontal Disease in Patients Receiving Dialysis. *Int J Mol Sci*, v. 20, n. 15, p. 3805, 2019.

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

MOMBELLI, A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000*, v. 76, n. 1, p. 85-96, 2018.

OZEMERIC, 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.

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

RICARDO, A. C.; ATHAVALE, A.; CHEN, J.; HAMPOLE, H.; GARSIDE, D.; MARUCHA, P.; LASH, J. P. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third national health and nutrition examination survey. *BMC Nephrol*, v. 16, n. 97, p. 2-7, 2015.

SCHMALZ, G.; KAUFFELES, A.; KOLLMAR, O.; SLOTTA, J. E.; VASKO, R.; MULLER, G. A.; HAAK, R.; ZIEBOLZ, D. Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*, v. 16, n. 1, p. 16-72, 2016.

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

SHARMA, N.; BHATIA, S.; SODHI, S. A.; BATRA, N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*, v. 4, n.1, p. 42-66, 2018.

SILVA, N.; ABUSLEME, L.; BRAVO, D.; DUTZAN, N.; GARCIA-SESNICH, J.; VERNAL, R.; HERNANDEZ, M.; GAMONAL, J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*, v. 23, n. 3, p. 329-355, 2015.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT JR, R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, v. 25, n. 2, p. 134- 144, 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, D. A.; SMITH, C.; MARTIN, L.; HAFFAJEE, A. J.; UZEL, G. N.; GOODSON, M. J. Use of checkerboard DNA–DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol Immunol*, v. 19, n. 6, p. 352-362, 2004.

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.

TAKEUCHI, Y.; ISHIKAWA, H.; INADA, M.; SCHINOZUKA, O.; UMEDA, M.; YAMAZAKI, T. Study of the oral microbial flora in patients with renal disease. *Nephrology (Carlton)*, v. 12, n. 2, p. 182–190, 2007.

VILELA, E. M.; BASTOS, J. A.; FERNANDES, N.; FERREIRA, A. P.; CHAOUBAH, A.; BASTOS, M. G. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics*, v. 66, n. 4, p. 657–662, 2011.

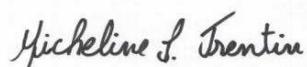
YUE, Q.; YIN, F. -T.; ZHANG, Q.; YUAN, C.; YE, M. -Y.; WANG, X. -L.; LI, J. -J.; GAN, Y. -H. Carious status and supragingival plaque microbiota in hemodialysis patients. *PLoS One*, v. 13, n. 10, p. e0204674, 2018.

ZHANG, Y.; ZHEN, M.; ZHAN, Y.; SONG, Y.; ZHANG, Q.; WANG, J. Population-Genomic Insights into Variation in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* Isolates and Its Association with Periodontal Disease. *Front Cell Infect Microbiol*, v. 21, n. 7, p. 409, 2017.

13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

A aluna Jayne de Oliveira Manica desenvolveu seu TCC com muito empenho e dedicação. Realizou a revisão sistemática e meta-análise do assunto conforme a orientação da sua orientadora e co-orientador. Está de parabéns!

Nota: 9,2



Prof. Dra Micheline S. Trentin (orientadora)

14. ANEXOS

Apêndice 1 – Estratégia de busca e número de estudos encontrados nas bases de dados

Termos usados	Número de estudos
PUBMED (“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”)

2631

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 "*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")

2782

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

76

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

142

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")

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

912

"microbial" OR "culture" OR "anaerobic bacteria" OR "microbiology" OR "pathogenicity" OR "plaque dental" OR "microflora" OR "flora")

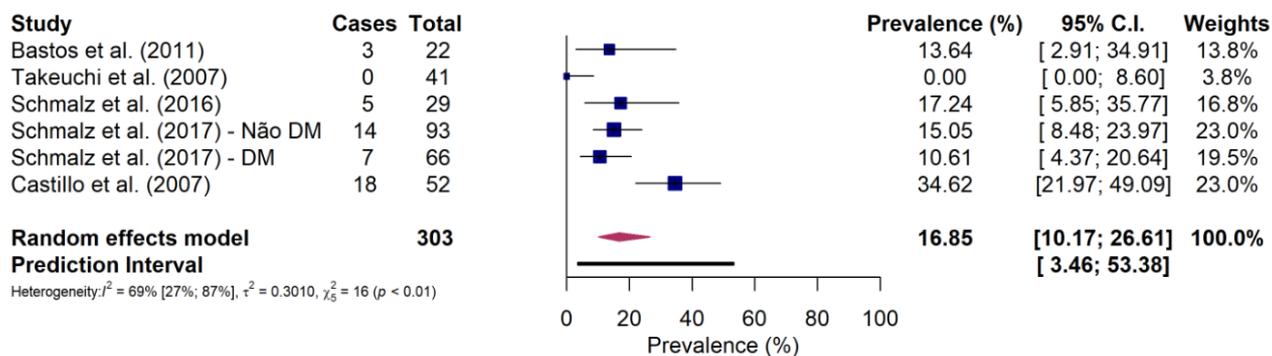


Figura 1. Meta-análise de *Prevootella intermedia*

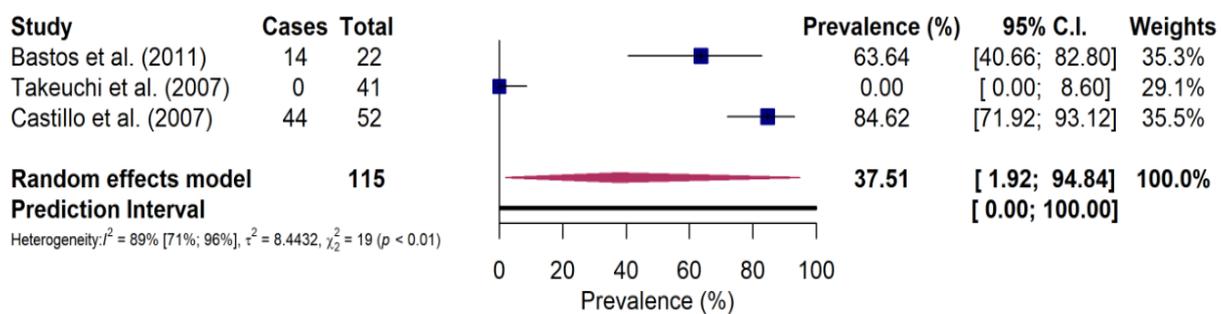


Figura 2. Meta- análise de *Prevootella nigrescens*

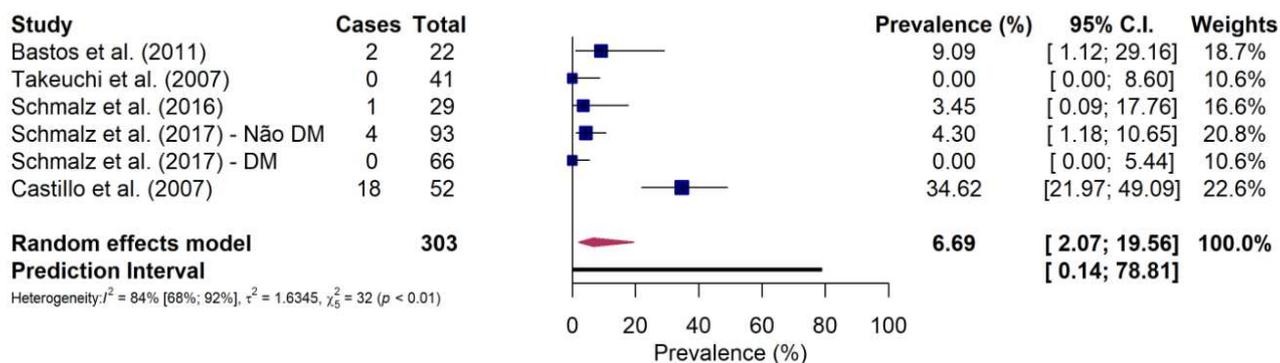


Figura 3. Meta- análise de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Protocolo e Registro

NIHR | 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**.

Prevalence of microbiological complexes in periodontal

(page 1 of 1)

1 record found for **Prevalence of microbiological complexes in periodontal**

Registered Title Type Review status

14/07/2020 **Prevalence of microbiological complexes in periodontal pockets in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a systematic review** [CRD42020161794]

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

Daniela Dal Olmo Merib¹, Jayne de Oliveira Manica², Diego José Gambin³, Micheline Sandini Trentin

¹Degree Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo, RS,
Brazil,

ORCID: 0000-0001-9772-2111

²Degree Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brazil

ORCID: 0000-0003-0465-0054

³Post-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 [1,2,3]. 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 [4].

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 [5,2,6,7]. 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 [8].

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

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 [3].

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

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

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) [16].

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. Incluiremos 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 será 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 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).

Base de Dados	Palavras – chave
----------------------	-------------------------

PUBMED

("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 transplantions") 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 "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 "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")

A seleção dos estudos passou por dois momentos. Primeiro através do aplicativo Rayyan QCRI (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>).

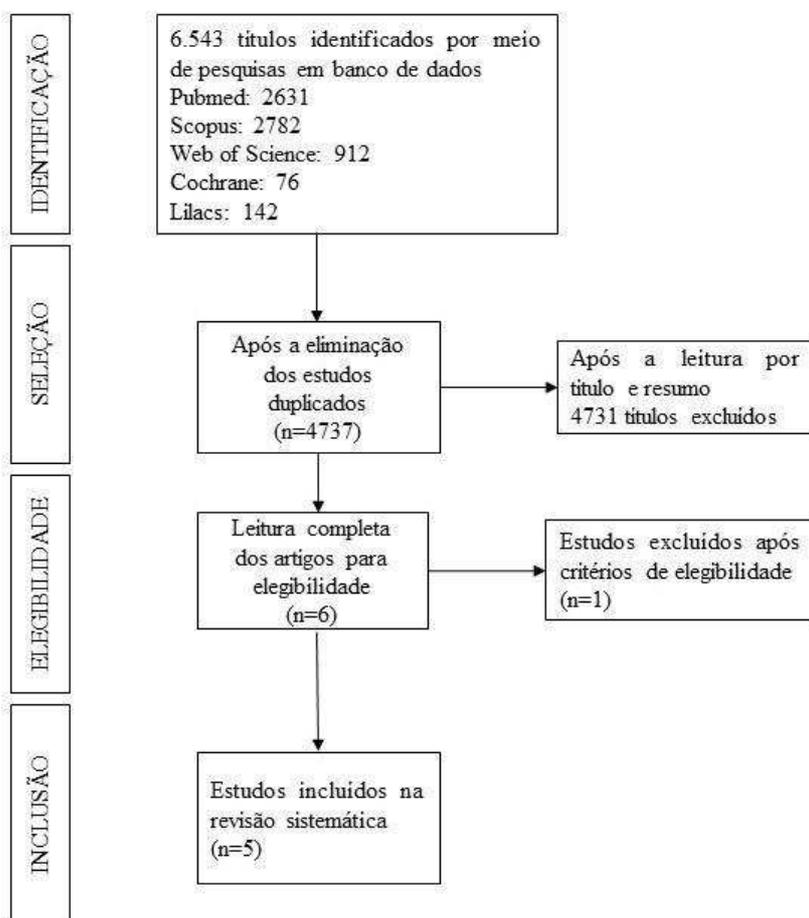
Foi adaptada as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidências dos artigos incluídos. Cada revisor (D.D.M e J.O.M) extraiu de forma independente os dados e casos de desacordos foram esclarecidos por um terceiro revisor (M.S.T). Scores foram atribuídos para qualidade metodológica 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 (HIGGINS & GREEN, 2011). 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 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, 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
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.

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 outras 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> (2016)	Schmalz <i>et al.</i> (2017)	
15. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
16. População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
17. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
18. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
19. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
20. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
21. Prazo	NA	NA	NA	NA	NA	0
22. Níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	NA	0
23. Medidas de exposição	CD	CD	CD	CD	CD	0
24. Avaliação de exposição repetida	NA	NA	NA	NA	NA	0
25. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
26. Cegamento dos avaliadores	NA	NA	NA	NA	NA	0
27. Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	NA	NA	0
28. Análise estatística	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5

TOTAL	8	8	8	8	8	
--------------	---	---	---	---	---	--

Legenda: NA: não aplicável; CD: não foi possível determinar.

Características das medidas de resultados

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

Tabela 6 – Estudos de prevalência de bactérias dos complexos verde, laranja e vermelho em amostras da bolsa periodontal.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I 2 (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo verde					
▪ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (n=5)	25	303	6.69% (2.07-19.56)	84% (68-92%)	(0.14-78.81)
Complexo laranja					
▪ <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)
Complexo Vermelho					
<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 [9], a periodontite está associada à DRC [17] e ainda são escassos os estudos sobre a microbiota bucal em pessoas com doença renal crônica e doença periodontal [15]. Desse modo, existe uma necessidade de averiguar a prevalência dessas bactérias [10,18] já que a inflamação periodontal pode afetar a função renal por meio da disseminação de microrganismos [19].

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 [15]. A DP pode se tornar uma fonte de infecção, visto que pacientes com DRC são susceptíveis devido à imunodeficiência causada pela uremia. [1].

Os complexos microbianos do biofilme subgengival são classificados em cinco grupos: vermelho, verde, laranja, amarelo e roxo [12]. 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 [15,20,10,21,22]. 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: [22] 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 [23]. 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 [24,25].

Ainda não foi determinado se o tratamento e terapia periodontal podem influenciar na progressão da doença renal crônica [17] no entanto, o tratamento periodontal reduz a inflamação sistêmica e melhora a taxa de filtração glomerular podendo assim contribuir para a melhora da DRC [26]. 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 [27].

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* [28]. É um dos habitantes mais proeminentes do biofilme subgingival que é crucial para causar a periodontite [29]. 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 [30].

Castillo *et al* [15] 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* [20] 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 [31].

Por outro lado, Bastos *et al* [10] 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 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 [32].

Espécies do complexo vermelho são encontradas em maior proporção à medida que se move de supragengival para subgengival e da saúde para a doença [33]. 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 [12].

O complexo vermelho mostrou uma relação mais forte com os parâmetros clínicos considerados mais significativos em diagnóstico periodontal [12].

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 [34]. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é reconhecido como um possível patógeno periodontal, por sua maior frequência de detecção e números elevados nas lesões de periodontite [24,35].

Prevotella intermedia e *Prevotella nigrescens*, pertencentes ao complexo laranja, estão entre as espécies mais frequentemente encontradas na placa subgengival intimamente associado à doença [12]. *Prevotella intermedia*, um anaeróbio 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 [35].

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* [36].

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 subgengival 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, *Tanarella 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. 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.
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.
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.
11. Hajishengallis G (2015) Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat. Ver. Immunol*, 15 (1): 30-44. doi: 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.
13. Celeste RK, Oliveira SC, Junges R (2019) Threshold-effect of income on periodontitis and interactions with race/ethnicity and education. *Rev. Bras. Epidemiol*, 14(22):e190001. doi: 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.
15. Castillo A, Mesa F, Lie´bana J, Garcí´a-Martínez 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. 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.

17. 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.

18. 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 periodontitis in patients with chronic kidney diseases: A croos-sectional study. *Biomed Res Int*, 2015 1-7. doi: 10.1155/2015/370314.

19. Kshirsagar AV, Offenbacher 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.

20. 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.

21. Schmalz G, Kauffeles A, Kollmar O, Slotta JE, Vasko R, Muller GA, Haak R, Ziebolz D (2016) Oral behavior, dental, periodontal and microbiological findings in patients undergoing hemodialysis and after kidney transplantation. *BMC Oral Health*, 16(1):16-72. doi: 10.1186/s12903-016-0274-0.

22. Schmalz G, Schiffers N, Schwabe S, Vasko R, Muller GA, Haak R, Mausberg RF, Ziebolz D (2017) Dental and periodontal health, and microbiological and salivary conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *Int Dent J.*, 67(3):186-193. doi: 10.1111/idj.12282.

23. Beldran TBL, Nogueira MNM, Spolidorio LC, Estrela C, Spolidorio DMP (2010) Patógenos periodontais: comparação entre cultura bacteriana e PCR em tempo real para teste diagnostic/ *Rev Odontol Bras Central*, 19, (50): 187-191. doi: <https://doi.org/10.36065/robrac.v19i50.496>.

24. 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>.

25. 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.

26. 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>.
27. 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.
28. 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>.
29. 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.
30. 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.
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.