

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Ana Laura Fonseca Orlandi

**CORRELAÇÃO DE METABÓLITOS SALIVARES COM A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR EM PACIENTES SAUDÁVEIS E COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM ESTÁGIOS INTERMEDIÁRIOS**

Uberlândia, MG

2026

Ana Laura Fonseca Orlandi

CORRELAÇÃO DE METABÓLITOS SALIVARES COM A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR EM PACIENTES SAUDÁVEIS E COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM ESTÁGIOS INTERMEDIÁRIOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Nutrição da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito à obtenção do título de
Graduação em Nutrição

Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Saraiva da
Silva

Coorientadora: Letícia Cristina Machado de
Sousa

Uberlândia, MG

2026

Ana Laura Fonseca Orlandi

CORRELAÇÃO DE METABÓLITOS SALIVARES COM A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR EM PACIENTES SAUDÁVEIS E COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM ESTÁGIOS INTERMEDIÁRIOS

Trabalho de Conclusão de Curso ou apresentado à
Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Uberlândia como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Nutrição
Uberlândia, 2026

Banca Examinadora:

Dr. Marcus Vinícius de Pádua Neto (Médico Nefrologista)

Yasmin dos Anjos Ribeiro (Mestre em Ciências da Saúde)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por me apoiar e me incentivar a sempre estudar e buscar meu aperfeiçoamento enquanto estudante e, sobretudo, enquanto ser humano.

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Luciana Saraiva da Silva, que acreditou em mim e me acolheu no Grupo de Estudos e Pesquisa em Doença Renal Crônica. Obrigada por me enxergar com generosidade, por acreditar em mim, e por fazer da orientação um gesto de amor. Sua presença foi, com certeza, um grande presente da minha história de graduação.

À minha coorientadora Letícia Cristina Machado de Sousa que sempre se dispôs a me auxiliar na pesquisa e me encaminhou da maneira mais sábia e humana para a finalização do meu TCC. Seus ensinamentos e sua postura de pesquisadora me inspiraram desde o meu primeiro contato.

Sumário

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA FACULDADE DE MEDICINA.....	1
AGRADECIMENTOS.....	4
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO.....	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1. COLETA DE DADOS E DE VARIÁVEIS	10
3.2. ANÁLISE METABOLÔMICA.....	11
3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	12
3.4. ASPECTOS ÉTICOS.....	12
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS	19

RESUMO

Introdução: a Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública global, com progressão frequentemente silenciosa e classificação baseada principalmente na taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria, parâmetros que não captam totalmente a heterogeneidade da doença. A metabolômica salivar surge como estratégia não invasiva, de baixo custo e fácil coleta para identificação de biomarcadores da função renal. **Objetivo:** correlacionar metabólitos salivares com a TFG em pacientes com DRC. **Métodos:** estudo com 102 participantes, sendo 62 do grupo controle (saudáveis) e 40 do grupo intermediário (DRC em tratamento conservador, TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m²), recrutados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. A TFG foi estimada pela fórmula CKD-EPI e os metabólitos salivares foram identificados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (HPLC/MS). As correlações entre metabólitos e TFG foram avaliadas pelo teste de Pearson, considerando significativo $p < 0,05$. **Resultados:** os grupos diferiram significativamente quanto à idade, tabagismo, renda, estado civil e escolaridade. A TFG foi de $98,8 \pm 19,0$ mL/min/1,73m² no grupo controle e $34,3 \pm 10,2$ mL/min/1,73m² no grupo intermediário ($p < 0,001$), com creatinina sérica mais elevada neste último ($1,97 \pm 0,5$ versus $0,89 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Cinco metabólitos apresentaram correlação significativa com a TFG: Ala-Trp-Arg ($r = -0,6935$), CE(20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)) ($r = -0,5515$), PE(P-16:0/14:0) ($r = -0,6219$) e PE(12:0/20:0)[U] ($r = -0,5890$) apresentaram correlação negativa forte, enquanto N-Palmitoyl Arginine apresentou correlação positiva forte ($r = 0,5957$), todos com $p \leq 0,0005$. **Conclusão:** metabólitos salivares se correlacionam significativamente com a função renal em pacientes com DRC em estágios intermediários, reforçando o potencial da saliva como matriz biológica promissora para biomarcadores não invasivos da doença.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Metabolômica. Saliva. Biomarcadores. Taxa de Filtração Glomerular.

ABSTRACT

Background: Chronic Kidney Disease (CKD) is a major global public health problem, often progressing silently, and its classification relies mainly on glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria, parameters that do not fully capture the disease's biological heterogeneity. Salivary metabolomics has emerged as a non-invasive, low-cost, and easily collected strategy for identifying renal function biomarkers. Objective: to correlate salivary metabolites with GFR in patients with CKD. **Methods:** 102 participants were included, 62 in the control group (healthy) and 40 in the intermediate group (CKD under conservative treatment, eGFR between 30 and 59 mL/min/1.73m²), recruited at the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Uberlândia. GFR was estimated using the CKD-EPI formula, and salivary metabolites were identified by liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC/MS). Correlations between metabolites and eGFR were assessed using Pearson's test, with $p < 0.05$ considered significant. **Results:** the groups differed significantly regarding age, smoking status, income, marital status, and education. eGFR was 98.8 ± 19.0 mL/min/1.73m² in the control group and 34.3 ± 10.2 mL/min/1.73m² in the intermediate group ($p < 0.001$), with higher serum creatinine in the latter (1.97 ± 0.5 versus 0.89 ± 0.2 ; $p < 0.001$). Five metabolites showed significant correlation with eGFR: Ala-Trp-Arg ($r = -0.6935$), CE(20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)) ($r = -0.5515$), PE(P-16:0/14:0) ($r = -0.6219$), and PE(12:0/20:0)[U] ($r = -0.5890$) showed strong negative correlations, while N-Palmitoyl Arginine showed a strong positive correlation ($r = 0.5957$), all with $p \leq 0.0005$. **Conclusion:** salivary metabolites correlate significantly with renal function in patients with intermediate-stage CKD, reinforcing the potential of saliva as a promising biological matrix for non-invasive disease biomarkers.

Keywords: Kidney Disease, Chronic. Metabolomics. Saliva. Biomarkers. Glomerular Filtration Rate.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) constitui um importante problema de saúde pública em razão de sua elevada prevalência, progressão silenciosa e associação com desfechos renais e cardiovasculares adversos. De acordo com a diretriz Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024, a DRC é definida pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins com duração mínima de três meses e repercussão para a saúde, afetando aproximadamente 10% da população adulta em escala global (KDIGO, 2024).

A magnitude do problema também é evidenciada por estimativas do Global Burden of Disease. Em 2021, a DRC esteve associada a aproximadamente 673 milhões de casos prevalentes e 1,5 milhão de mortes em todo o mundo (WANG *et al.*, 2025). Atualizações mais recentes mostram que, em 2023, a doença passou a ocupar a 9ª posição entre as principais causas de morte global, com cerca de 1,48 milhão de óbitos, o equivalente a uma morte a cada 20 segundos (ORTIZ *et al.*, 2026). Esses dados demonstram que a DRC deixou de ser apenas uma condição nefrológica relevante e passou a representar um dos principais desafios atuais da saúde pública mundial (FRANCIS *et al.*, 2024).

No Brasil, a carga assistencial da DRC também é expressiva, com estimativas de 172.585 pacientes em diálise em 2024 e 52.944 novos casos iniciando terapia renal substitutiva (TRS) no mesmo ano, evidenciando crescimento contínuo da demanda por cuidado nefrológico no país (SESSO *et al.*, 2026). A doença, além disso, permanece associada à elevada morbimortalidade, especialmente quando diagnosticada em estágios mais avançados, o que reforça a importância de estratégias de rastreamento, diagnóstico precoce e acompanhamento longitudinal (KDIGO, 2024). Assim, a expansão do número de pacientes em tratamento dialítico ilustra não apenas a magnitude epidemiológica da DRC, mas também o impacto crescente sobre o sistema de saúde brasileiro (SESSO *et al.*, 2026).

Ademais, entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da DRC, destacam-se o diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica, sendo esta última reconhecida tanto como causa quanto como fator de agravamento da lesão renal crônica (KDIGO, 2024). A etiologia da doença, contudo, é multifatorial, abrangendo condições autoimunes, infecções, predisposição genética e exposições ambientais, especialmente em contextos marcados por vulnerabilidade social e limitação de acesso aos serviços de saúde (KDIGO, 2024). Essa heterogeneidade etiológica contribui para a complexidade clínica da

DRC e reforça a necessidade de estratégias diagnósticas mais precoces e individualizadas (KDIGO, 2024).

Ainda, as repercussões da DRC extrapolam o comprometimento renal e incluem aumento expressivo do risco cardiovascular e da mortalidade geral (KDIGO, 2024). À medida que a doença progride, aumentam as chances de hospitalização, necessidade de TRS e óbito, o que reforça a relevância do diagnóstico precoce e do seguimento longitudinal (KDIGO, 2024). Na prática clínica, a classificação da DRC baseia-se na causa, na taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria, que são parâmetros fundamentais, mas ainda insuficientes para captar integralmente a heterogeneidade biológica e a complexidade da progressão da doença (KDIGO, 2024).

Nesse contexto, a metabolômica tem ganhado destaque por permitir a análise integrada de genes, proteínas e metabólitos, ampliando a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DRC (GENG *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2023). A metabolômica, em especial, tem se consolidado como uma estratégia promissora para a identificação de biomarcadores associados à função renal e à progressão da doença, por refletir o produto das interações entre genética, metabolismo e ambiente (GENG *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2023). Estudos recentes demonstram associações entre metabólitos circulantes e a TFG, sugerindo potencial aplicação da metabolômica tanto para estratificação de risco quanto para aprimoramento diagnóstico (GENG *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2023).

Diante disso, a investigação de metabólitos salivares associados à função renal surge como uma alternativa particularmente atraente. A saliva apresenta vantagens como coleta simples, baixo custo e caráter minimamente invasivo, o que favorece sua aplicação em contextos de rastreamento e monitoramento. Estudos prévios já demonstraram alterações salivares em pacientes com DRC, incluindo aumento de creatinina e ureia, sustentando seu potencial como matriz biológica para biomarcadores relacionados à função renal (RODRIGUES *et al.*, 2022). Assim, a análise metabolômica da saliva pode contribuir para a identificação de assinaturas metabólicas associadas à DRC, oferecendo uma abordagem mais acessível, precoce e não invasiva para o diagnóstico e o acompanhamento da doença (RODRIGUES *et al.*, 2022).

Diante desse cenário, é importante que se identifique os metabólitos associados à função renal que podem atuar como potenciais biomarcadores para a DRC para o diagnóstico precoce, prognóstico e progressão da doença.

2. OBJETIVO

Correlacionar metabólitos salivares com a TFG em pacientes com DRC.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados 102 participantes, sendo 62 do grupo controle (indivíduos saudáveis) e 40 do grupo intermediário (indivíduos com DRC em tratamento conservador). O grupo controle foi selecionado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), enquanto o grupo de doentes renais crônicos foram selecionados no Ambulatório Amélio Marques do HC-UFU.

Para a seleção dos participantes do grupo controle, foram considerados como critérios de inclusão: ter 18 anos ou mais, apresentar função renal normal ($\text{TFGe} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), não apresentar hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e doença renal (aguda ou crônica). Para os participantes do grupo intermediário, os critérios de inclusão foram: ter 18 anos ou mais e apresentar $\text{TFGe} < \text{entre } 30 \text{ e } 59 \text{ mL/min/1.73}^2$. Já os critérios de exclusão para os dois grupos foram: gestantes, e indivíduos com histórico de abuso de álcool e/ou drogas ou condição clínica grave.

3.1. COLETA DE DADOS E DE VARIÁVEIS

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, etnia, nível de escolaridade, renda, estado civil), comportamentais (tabagismo e prática de atividade física), antropométricas (peso, altura) e bioquímicas (amostras de saliva). Estes dados foram obtidos a partir de um roteiro de entrevista semiestruturado.

A avaliação do nível de atividade física foi obtida pela aplicação da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado no Brasil e proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (MATSUDO et al., 2001), que estabelece a classificação de ativo, pouco ativo e sedentário. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido por meio da razão entre o peso e o quadrado da altura, sendo classificado de acordo com os critérios da OMS para adultos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) e idosos (LIPSCHITZ, 1994). Os dados antropométricos foram coletados nos prontuários dos participantes.

Para avaliar a função renal, a TFG dos participantes foi estimada usando a fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Para a coleta das amostras de saliva, foi orientado que os participantes estivessem em jejum antes do café da manhã, abstendo-se de beber ou fumar por pelo menos 1 hora. Após enxaguarem a boca, foi coletado um volume mínimo de 1,5 mL de saliva total não estimulada, utilizando um coletor de saliva (Kolplast), durante o período de 5 minutos. As amostras foram armazenadas à temperatura de -80°C até a realização das análises.

3.2. ANÁLISE METABOLÔMICA

De cada participante, foram usados 100 μL de saliva, aos quais foram adicionados 1000 μL de metanol de grau espectroscópico. A mistura foi agitada e centrifugada por 15 minutos a 13.000rpm, e o sobrenadante foi transferido para outro microtubo e seco em um concentrador a vácuo. Posteriormente, foram adicionados 400 μL de metanol de grau espectroscópico, e a amostra foi filtrada em filtro de 0,22 micrômetros. Pools foram realizados a cada 10 pacientes como controle de qualidade.

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (HPLC/MS) foram realizadas em um HPLC (modelo Agilent Infinity 1260) acoplado a um espectrômetro de massas de alta resolução Agilent® modelo 6520 B Q-TOF com fonte de ionização por electrospray (ESI). Os parâmetros cromatográficos foram: coluna Agilent Poroshell, diâmetro interno de 3 mm, comprimento de 10 cm, partículas de 2,7 μm ; fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v/v) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% B (0 min), 98% B (0–10 min); 98% B (10–17 min). Os parâmetros de ionização foram: pressão do nebulizador de 20 psi, gás de secagem a 8 L/min a uma temperatura de 220°C e energia de 4,5 kV aplicada ao capilar.

A identificação dos constituintes foi realizada considerando a massa de alta resolução (com erro em relação à massa exata inferior a 10 ppm), e esses dados foram analisados de acordo com bancos de dados e a literatura.

A identificação dos metabólitos foi realizada com base nos parâmetros da razão carga/massa (massa experimental) e no tempo de retenção. O banco de dados METLIN foi utilizado como referência. Os metabólitos propostos foram verificados e uma segunda identificação foi realizada a partir dos bancos de dados Human Metabolome Database (HMDB) e Metabolomics Workbench.1.

3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características dos participantes foram comparadas usando média e desvio padrão para as variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado e as variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste T-student.

Para a correlação utilizou-se o teste de Pearson, sendo possível avaliar a relação entre a TFG e metabólitos identificados, com diferença significativa entre os indivíduos saudáveis e os pacientes intermediários. Foi considerada correlação forte valores entre $\pm 0,5$ e ± 1 , correlação moderada de $\pm 0,3$ a $\pm 0,5$, correlação fraca de 0 a $\pm 0,3$, correlação inexistente igual a 0 e correlação perfeita igual a ± 1 .

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software STATA (versão 15.1). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) (parecer nº: 4.430.315). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Tabela 1- Características dos participantes do estudo

	CONTROLE 2 Média ($\pm$ DP) ou n(%)	INTERMEDIÁRIO 1 Média ($\pm$ DP) ou n(%)	VALOR DE P
Idade	27.8 ($\pm$ DP) 9	61.2 ($\pm$ DP) 16	<0.001
Sexo			
Mulher	22 (62.9%)	13(37.1%)	0.654
Homem	9 (56.2%)	7 (43.8%)	
Raça/cor			
Branco	21 (63.6%)	12 (36.4%)	0.777
Preto	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
Outros (amarelo, pardo, indígena)	8 (53.3%)	7 (46.7%)	
Tabagismo			
Nunca Fumou	28 (68.3%)	13 (31.7%)	0,005

Ex-fumante	0 (0.00%)	6 (100%)	
Fumante	3 (75.0%)	1 (25.0%)	
Renda Familiar			
1 a 3 salários	12 (41.4%)	7 (58.6%)	
3 a 5 salários	8 (80.0%)	2 (20.0%)	0,004
>5 salários	11 (91.7%)	1 (8.3%)	
Estado Civil			
Solteira	20 (71.4%)	8 (28.6%)	
Casado/União	10 (66.7%)	5 (33.3%)	0.009
Estável			
Divorciado/Separado	1 (12.5%)	7 (87.5%)	
Escolaridade			
Fundamental Incompleto	0 (0.0%)	10 (100%)	
Fundamental Completo	0 (0.0%)	2 (100%)	<0.001
Médio completo ou Superior	13 (65.0%)	7 (35.0%)	
Superior Completo	18 (94.7%)	1 (5.3%)	
Atividade Física			
Muito ativo ou Ativo	18 (64.3%)	10 (35.7%)	
Irregularmente ativo	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.591
Sedentário	2 (40.0%)	3 (60.0%)	
Creatinina Sérica (g/dL)	0.89 ± (0.2)	1.97 (± DP) 0.5	<0.001
TFGe (mL/min/1.73m ²)	98.8 (± DP) 19.0	34.3 (± DP) 10.2	<0.001
IMC	23.8 (± DP) 3.7	27.8 (± DP) 5.2	0.0042

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Tabela 2 - Correlação entre os metabólitos do saliva e TFG

Metabólito	Valor de R	Valor de P
1. Ala-Trp-Arg	-0.6935	<0.001
2.CE(20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z))	-0.5515	0.0005
3. N-Palmitoyl Arginine	0.5957	0.0001
4. PE(P-16:0/14:0)	-0.6219	0.0001
5. PE(12:0/20:0)[U]	-0.5890	0.0002

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

4. RESULTADOS

A amostra foi composta por indivíduos do grupo controle e do grupo com doença renal crônica (DRC) em estágios intermediários. Observou-se diferença significativa entre os grupos quanto à idade, sendo o grupo controle mais jovem do que o grupo intermediário, com média de $27,8 \pm 9$ anos e $61,2 \pm 16$ anos, respectivamente ($p < 0,001$). Também houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tabagismo ($p = 0,005$), renda familiar ($p = 0,004$), estado civil ($p = 0,009$) e escolaridade ($p < 0,001$). Em relação aos parâmetros laboratoriais e antropométricos, o grupo com DRC em estágios intermediários apresentou valores significativamente superior de creatinina sérica em comparação ao grupo controle ($1,97 \pm 0,5$ versus $0,89 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Como esperado, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi significativamente menor no grupo intermediário ($34,3 \pm 10,2$ mL/min/1,73 m²) em relação ao grupo controle ($98,8 \pm 19,0$ mL/min/1,73 m²) ($p < 0,001$). Além disso, observou-se diferença significativa no IMC entre os grupos, com valores mais elevados no grupo intermediário ($27,8 \pm 5,2$ versus $23,8 \pm 3,7$; $p = 0,0042$). Foram encontrados no total 2315 metabólitos. Dentro desses, 5 se destacaram.

Na análise de correlação entre os metabólitos e a TFGe, foram observadas associações significativas para todos os metabólitos avaliados. Foram considerados os 5 metabólitos diferencialmente expressos: Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), N-Palmitoyl Arginine, PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U]. Os metabólitos 1, 2, 4 e 5 (Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U]) apresentaram correlação negativa com a TFGe, com coeficientes de correlação de $r = -0,6935$ ($p < 0,001$), $r = -0,5515$ ($p = 0,0005$), $r = -0,6219$ ($p = 0,0001$) e $r = -0,5890$ ($p = 0,0002$), respectivamente. Já o metabólito 3 demonstrou correlação positiva com a TFGe ($r = 0,5957$; $p = 0,0001$). Esses achados indicam associação significativa entre o perfil de metabólitos e a função renal. As correlações dos metabólitos Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U] foram classificadas como negativas fortes, com valores de $\pm 0,5$ a ± 1 , demonstrando uma relação inversamente proporcional, de modo que quando há redução da TFGe, a expressão desses metabólitos é aumentada. Em contrapartida, o metabólito N-Palmitoyl Arginine mostrou correlação positiva forte, demonstrando um comportamento diretamente proporcional em relação à TFGe.

5. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo reforçam a associação entre o perfil de metabólitos salivares e a função renal, destacada pelas correlações significativas entre os compostos avaliados e a

TFGe. Esse resultado é compatível com a literatura que demonstra que a saliva pode refletir alterações sistêmicas relacionadas à DRC, especialmente porque a redução da função glomerular favorece o acúmulo de substâncias metabólicas detectáveis em fluidos corporais (BASILICATA *et al.*, 2023; TONG *et al.*, 2019). Em estudos com pacientes renais, já foi descrito aumento de marcadores salivares como ureia, creatinina e fosfato, bem como alterações em outros parâmetros salivares, indicando que a saliva reflete a progressão da DRC e apresenta correlação com marcadores séricos e com o estágio da doença (ABU RAIHAN UDDIN *et al.*, 2025; KOVALČÍKOVÁ *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2019).

No presente estudo, os grupos se diferenciaram de forma importante quanto à função renal, com TFGe média de $98,8 \pm 19,0$ mL/min/1,73 m² no grupo controle e $34,3 \pm 10,2$ mL/min/1,73 m² no grupo intermediário. Essa diferença expressiva confirma a separação clínica entre indivíduos saudáveis e pacientes com DRC em estágio intermediário (Abu Raihan Uddin *et al.*, 2025; Tong *et al.*, 2019). A creatinina sérica também se apresentou aumentada no grupo intermediário ($1,97 \pm 0,5$ versus $0,89 \pm 0,2$), o que é esperado do ponto de vista fisiopatológico e coincide com estudos que apontam esse biomarcador como um dos principais marcadores laboratoriais da perda de função renal (KOVALČÍKOVÁ *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2019).

Em relação aos metabólitos, observou-se correlação negativa entre a TFGe e os metabólitos 1, 2, 4 e 5 (respectivamente Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U]) com valores de r entre -0,5515 e -0,6935, todos com $p \leq 0,0005$. Já o metabólito 3 (N-Palmitoyl Arginine) apresentou correlação positiva com a TFGe ($r = 0,5957$; $p = 0,0001$). Esses coeficientes indicam associações moderadas a fortes, sugerindo que as variações salivares acompanham a redução da função renal de forma consistente (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023). Correlações nessa magnitude reforçam a hipótese de que tais metabólitos possam atuar como biomarcadores da DRC (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023).

A correlação negativa observada entre os metabólitos Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U] e a TFGe pode ser explicada pelo mecanismo de retenção e acúmulo progressivo de metabólitos à medida que a função renal declina. Com a redução da taxa de filtração glomerular, há diminuição da depuração renal de compostos endógenos, gerando maior concentração sérica desses metabólitos. Esse acúmulo a nível sistêmico favorece a transferência desses compostos para a saliva, onde foram encontradas alterações no grupo com DRC, incluindo aumento de ureia, creatinina e outros metabólitos relacionados ao metabolismo nitrogenado (RODRIGUES *et al.*, 2022; TONG *et al.*, 2019).

Dessa forma, quanto menor a TFGe, maior a retenção desses compostos no organismo e, consequentemente, maiores suas concentrações na saliva, o que explica a correlação negativa encontrada no presente estudo. Esse fenômeno é coerente com estudos que demonstraram que a saliva reflete alterações sistêmicas relacionadas à DRC e que os níveis salivares de metabólitos associados ao metabolismo nitrogenado e ao estresse oxidativo tendem a acompanhar a queda da TFGe (BASILICATA *et al.*, 2023; RODRIGUES *et al.*, 2022).

Já a correlação positiva observada para o metabólito N-Palmitoyl Arginine sugere um comportamento distinto, relacionado a um metabólito cuja concentração salivar é reduzida conforme a DRC progride. Uma possível explicação é que esse composto possa estar associado a vias metabólicas que são comprometidas na DRC, uma vez que a metabolômica salivar tem demonstrado captar alterações em diferentes vias metabólicas, incluindo aquelas relacionadas ao metabolismo nitrogenado, equilíbrio mineral e estresse oxidativo (BASILICATA *et al.*, 2023; RODRIGUES *et al.*, 2022). Alternativamente, esse metabólito pode ser um composto que é consumido ou degradado mais rapidamente em estados de inflamação e estresse oxidativo, condições frequentemente presentes na DRC (BASILICATA *et al.*, 2023).

A literatura tem mostrado que a metabolômica salivar é uma estratégia promissora para identificar biomarcadores não invasivos da DRC (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023). Em estudos recentes, a saliva tem se mostrado capaz de refletir perfis metabólicos distintos entre indivíduos com função renal preservada e aqueles com comprometimento renal (BASILICATA *et al.*, 2023). Nessa perspectiva, revisões da literatura apontam que níveis salivares de metabólitos associados ao metabolismo nitrogenado, ao equilíbrio mineral e ao estresse oxidativo tendem a acompanhar a queda da TFGe, reforçando o valor diagnóstico da saliva (BASILICATA *et al.*, 2023; RODRIGUES *et al.*, 2022). Os achados do presente estudo se relacionam diretamente com essas evidências da literatura, uma vez que as correlações significativas encontradas entre os metabólitos salivares e a TFGe demonstram que a saliva reflete as alterações metabólicas sistêmicas decorrentes da perda de função renal. As correlações negativas fortes (r entre $\pm 0,5$ e $\pm 0,1$) para os metabólitos Ala-Trp-Arg, CE (20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0), PE (12:0/20:0)[U] indicam que esses compostos se comportam como marcadores de acúmulo metabólico, semelhantes ao descrito para ureia, creatinina e outros produtos nitrogenados na saliva de pacientes com DRC (KOVALČÍKOVÁ *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2022; TONG *et al.*, 2019). Por outro lado, a correlação positiva do metabólito N-Palmitoyl Arginine mostra uma relação diretamente proporcional, de modo que quanto menor a TFGe, menor será a expressão desse metabólito.

É importante destacar que o comportamento dos metabólitos neste estudo foi coerente com a fisiopatologia da DRC. À medida que a depuração renal diminui, ocorre retenção de compostos que podem ser transferidos para a saliva por difusão passiva, ultrafiltração ou secreção glandular (BASILICATA *et al.*, 2023; TONG *et al.*, 2019). Além disso, as alterações metabólicas da DRC não se restringem aos produtos de excreção: há impacto sobre vias de aminoácidos, metabolismo energético, inflamação e estresse oxidativo, o que pode explicar a variabilidade entre os metabólitos observados (BASILICATA *et al.*, 2023). Assim, a correlação positiva observada entre um dos metabólitos e a TFG_e pode sugerir que esse composto se encontra diminuído com a progressão da doença, ou que sua síntese ou disponibilidade seja mantida em indivíduos com melhor função renal (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023).

Outro ponto relevante é o perfil clínico dos grupos. O grupo intermediário apresentou maior idade média, maior frequência de ex-fumantes, menor renda familiar, menor escolaridade e diferenças no estado civil em relação ao grupo controle. Esses fatores podem influenciar diretamente o estado de saúde geral e a adesão ao tratamento, nutrição e exposição a fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, que são frequentemente associados à progressão da DRC (POPOSKI *et al.*, 2023). A idade mais avançada no grupo com DRC, por exemplo, é um fator conhecido de declínio fisiológico da função renal e pode ter contribuído para as diferenças observadas entre os grupos. Além disso, o envelhecimento está associado à maior prevalência de comorbidades como hipertensão e diabetes, que são as principais causas de DRC, conforme descrito em estudos com pacientes renais (KOVALČÍKOVÁ *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2019), além de estar relacionado ao diagnóstico tardio. Da mesma forma, a menor escolaridade e renda observadas no grupo intermediário podem mostrar desigualdades no acesso a cuidados de saúde e maior exposição a fatores de risco, aspectos que têm sido discutidos na literatura sobre marcadores salivares em DRC. Dessa forma, embora as correlações entre metabólitos e TFG_e sejam robustas, a interpretação deve considerar o contexto sociodemográfico dos participantes (POPOSKI *et al.*, 2023).

Os resultados também se comunicam com estudos que avaliaram biomarcadores salivares em pacientes renais e observaram correlação entre alterações salivares e parâmetros séricos (KOVALČÍKOVÁ *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2019). Revisões da literatura relatam que os níveis salivares de ureia, creatinina e fosfato aumentam em pacientes com DRC, enquanto o cálcio e o fluxo salivar tendem a diminuir (ABU RAIHAN UDDIN *et al.*, 2025; RODRIGUES *et al.*, 2022). Em revisões sistemáticas sobre alterações salivares na DRC, foi reforçado que

essas mudanças são diretamente relacionadas à TFG_e e que se associam a manifestações orais, como xerostomia, disgeusia e hálito urêmico (RODRIGUES *et al*, 2022). Esses dados reforçam a interpretação de que a saliva não apenas reflete a doença, mas também pode contribuir para sua triagem e monitoramento (BASILICATA *et al.*, 2023; RODRIGUES *et al*, 2022; TONG *et al.*, 2019).

Do ponto de vista clínico, a principal contribuição do presente trabalho está em mostrar que metabólitos salivares específicos mantêm relação estatisticamente significativa com a função renal em indivíduos com DRC intermediária (BASILICATA *et al.*, 2023; KOVALČÍKOVÁ *et al*, 2020). Considerando que a coleta de saliva é simples, indolor e de baixo custo, esse tipo de marcador pode ser útil em acompanhamento longitudinal, rastreamento em atenção primária e estudos voltados à nefrologia (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023). Estudos recentes já apontam esse caminho como estratégico, sobretudo porque a incorporação de biomarcadores salivares pode ampliar o acesso ao monitoramento em populações de risco (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023).

Em síntese, os dados apresentados sustentam que há associação consistente entre o perfil de metabólitos salivares e a TFG_e, com correlações de magnitude moderada a forte (BASILICATA *et al.*, 2023; RODRIGUES *et al*, 2022). Esse achado é relevante porque reforça o potencial da saliva como matriz diagnóstica na DRC e aproxima a metabolômica salivar de aplicações clínicas reais (BASILICATA *et al.*, 2023; POPOSKI *et al.*, 2023). A concordância entre os resultados deste estudo e a literatura disponível indica que a investigação de biomarcadores salivares pode contribuir para estratégias mais acessíveis e menos invasivas na avaliação da função renal (BASILICATA *et al.*, 2023; KOVALČÍKOVÁ *et al*, 2020; RODRIGUES *et al*, 2022)

Como limitações deste estudo, destaca-se o tamanho amostral relativamente pequeno, o que pode ter limitado o poder estatístico para detectar diferenças mais sutis entre subgrupos. Além disso, a diferença de idade entre os grupos (controle mais jovem que o grupo intermediário) pode ter gerado um viés, uma vez que o envelhecimento de modo isolado está associado às alterações metabólicas e ao declínio fisiológico da função renal. A polifarmácia também enquadra-se como uma limitação, já que os participantes eram portadores de diferentes comorbidades, o que poderia contribuir para alterações dos resultados obtidos. Estudos futuros com identificação estrutural dos metabólitos e validação em coortes maiores e mais homogêneas serão necessários para consolidar esses achados como biomarcadores clínicos.

Embora as limitações deste estudo, incluindo o tamanho amostral reduzido, a diferença de idade entre os grupos, não permitam conclusões definitivas sobre a aplicabilidade clínica

imediate desses achados, os resultados contribuem para a literatura sobre metabolômica salivar na DRC e abrem perspectivas para investigações futuras.

6. CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que metabólitos salivares se correlacionam significativamente com a função renal em pacientes com doença renal crônica em estágios intermediários, sustentando o uso da saliva como matriz biológica promissora para identificação de biomarcadores da DRC. Especificamente, os metabólitos Ala-Trp-Arg, CE(20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z), PE(P-16:0/14:0) e PE(12:0/20:0)[U] apresentaram correlação negativa com a TFG_e, indicando acúmulo progressivo conforme a função renal declina, enquanto o N-Palmitoyl Arginine mostrou correlação positiva, refletindo relação diretamente proporcional à redução da TFG_e. Além disso, as diferenças sociodemográficas encontradas entre os grupos (idade, escolaridade, renda, estado civil e tabagismo) reforçam a necessidade de considerar fatores contextuais e desigualdades sociais na interpretação dos resultados, já que esses aspectos também influenciam a progressão da doença renal crônica. Nesse sentido, são necessários estudos futuros, com amostras mais amplas e desenhos longitudinais, que validem esses metabólitos como biomarcadores confiáveis da DRC, esclareçam os processos biológicos que explicam as correlações identificadas e investiguem como fatores sociodemográficos e clínicos impactam o perfil metabolômico da saliva, de modo a consolidar a aplicabilidade clínica da saliva no diagnóstico e monitoramento não invasivo da doença.

REFERÊNCIAS

ABU RAIHAN UDDIN, M. et al. Saliva as a non-invasive biomarker for chronic kidney disease: challenges and potential in disease monitoring. **World Journal of Nephrology**, [S.l.], v. 14, n. 3, 108406, 2025. DOI: 10.5527/wjn.v14.i3.108406. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12476732/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

BASILICATA, M. et al. Saliva as biomarker for oral and chronic degenerative non-communicable diseases. **Metabolites**, [S.l.], v. 13, n. 8, 889, 2023. DOI: 10.3390/metabo13080889. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37623833/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

FRANCIS, A. et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. **Nature Reviews Nephrology**, [S.l.], v. 20, n. 7, p. 473-485, 2024.

DOI: 10.1038/s41581-024-00820-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570631/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

GENG, T. T. et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics and risk of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, [S.l.], v. 83, p. 9-17, 2023. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.05.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678743/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, [S.l.], v. 105, n. 4S, p. S117-S314, 2024. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490803/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

KOVALČÍKOVÁ, A. G. et al. Dynamics of salivary markers of kidney functions in acute and chronic kidney diseases. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 10, 21260, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-78209-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277585/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

ORTIZ, A. et al. The updated global burden of chronic kidney disease: one death every 20 seconds. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.l.], gfag040, 2026. DOI: 10.1093/ndt/gfag040. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfag040/8497446>. Acesso em: 21 jul. 2026.

PENG, H. et al. A metabolomics study of metabolites associated with the glomerular filtration rate. **BMC Nephrology**, [S.l.], v. 24, 105, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37085754/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

POPOSKI, B. et al. Salivary markers in patients with chronic kidney disease. **Prilozi** (Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite. Oddelenie za Medicinski Nauki), Skopje, v. 44, n. 2, p. 139-147, 2023. DOI: 10.2478/prilozi-2023-0033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37453126/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

RODRIGUES, P. C. B. et al. Salivary changes in chronic kidney disease and in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Nephrology**, [S.l.], v. 35, n. 5, p. 1339-1367, 2022. DOI: 10.1007/s40620-022-01274-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235185/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

SESSO, R. C. et al. Brazilian dialysis survey 2024. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 48, n. 1, e20250006, 2026. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2025-0006en. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/ZrfymNGtMpMdxCb3mw5dT7D/?lang=en>. Acesso em: 21 jul. 2026.

TONG, P. et al. Identification of salivary peptidomic biomarkers in chronic kidney disease patients undergoing haemodialysis. **Clinica Chimica Acta**, [S.l.], v. 489, p. 154-161, 2019. DOI: 10.1016/j.cca.2018.12.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529606/>. Acesso em: 22 jul. 2026.

WANG, L. et al. Global burden of chronic kidney disease and risk factors, 1990-2021: an update from the Global Burden of Disease Study 2021. **Frontiers in Public Health**, [S.l.], v. 13, 1542329, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40843419/>. Acesso em: 21 jul. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000.

