



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



NURYÊ REZENDE PRISINOTO

**Avaliação do paratormônio na saliva de pacientes com
insuficiência renal crônica submetidos a hemodiálise:
comparação com nível plasmático e
com índice cortical falangeal**

UBERLÂNDIA

2018

NURYÊ REZENDE PRISINOTO

**Avaliação do paratormônio na saliva de pacientes com
insuficiência renal crônica submetidos a hemodiálise:
comparação com nível plasmático e
com índice cortical falangeal**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade
de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito parcial para obtenção do título de
Graduado em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

UBERLÂNDIA

2018

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por todas bênçãos e por ter me fortalecido e me guiado durante toda minha vida. Agradeço também pela saúde que me deu me permitindo alcançar essa etapa tão importante. Onde sua mão esteve estendida tudo foi possível.

Aos meus pais Lúcia e Humberto: seria injusto nesse momento dizer-lhes apenas “muito obrigado”, pois não há palavras sinônimas à imensa gratidão; Porém lhes digo que Deus haverá de compensá-los à altura de seus atos de amor. Dedico a vocês essa conquista. Agradeço também meu irmão, Júnior, por tornar meus dias aqui mais engraçados e ser exemplo de força e determinação para todos. Aos meus demais familiares fica o meu muito obrigado pelo apoio de forma direta ou indireta.

Meu namorado, Dion, agradeço por estar ao meu lado em todos os momentos. Obrigado por toda força que incutiu no meu pensamento para não desistir e o conforto de saber que nunca estarei só e serei sempre capaz de tudo por maiores que sejam as dificuldades.

Ao meu orientador Professor Dr Sérgio Vitorino Cardoso deixo meu muito obrigado por ter cumprido este importante papel, o de orientar, apontar a direção, nortear... agradeço sua paciência, sabedoria e oportunidade. “Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra. Professor, assim, não morre jamais...” (Rubem Alves).

Agradeço a Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia que durante esses 5 anos me acolheu e foi a minha segunda casa. Aqui fiz grandes amigos, tive os melhores professores, os meios necessários e todo o incentivo para chegar até o fim e tenho um imenso orgulho de ter feito parte dessa instituição.

A todos vocês que compartilharam os meus ideais e os alimentaram, me incentivando a prosseguir nesta jornada, fossem quais fossem os obstáculos; a vocês que mesmo distantes, mantiveram-se sempre ao meu lado, dedico a minha vitória, com a mais profunda gratidão e respeito.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
PROPOSIÇÃO	9
METODOLOGIA	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
ANEXOS	21

RESUMO

Estudos anteriores descreveram a presença de paratormônio (PTH) na saliva de mulheres menopausadas, bem como aumento da concentração salivar deste hormônio naquelas com evidências de xerostomia. A doença renal crônica (DRC) é uma doença frequente e grave, que por vezes causa, dentre outras consequências, hiperparatireoidismo. A quantificação de PTH salivar em pacientes com DRC poderia contribuir para o monitoramento e até mesmo para o diagnóstico precoce do hiperparatireoidismo, de forma clinicamente relevante posto tratar-se a saliva de material biológico coletável de forma mais simples e menos invasiva que o sangue, favorecendo o estudo mais frequente da condição hormonal de cada paciente. Todavia não foram identificados na literatura estudos sobre a quantificação desse hormônio em pacientes com DRC. Por tais motivos, este estudo investigou possível correlação entre o nível salivar e sérico de PTH, bem como associação desses níveis a alterações no padrão radiográfico falangeal, em pacientes com DRC e em tratamento hemodialítico. Amostras de saliva não estimulada foram coletadas de 30 pacientes com DRC e avaliadas por ELISA para quantificação de PTH. Os pacientes ainda foram submetidos a radiografias dos dedos indicador, médio e anelar para determinação de índice cortical falangeal (IFC), e autorizaram a coleta do resultado da quantificação de PTH sérico disponível em seus prontuários médicos. Os pacientes estudados apresentavam-se entre 25 e 80 anos de idade, distribuídos igualmente entre homens e mulheres. Diabetes e hipertensão arterial eram as principais causas da DRC, e os mesmos realizavam hemodiálise já há 44 meses ($\pm$ 42 meses), em média. Apenas quatro pacientes apresentavam níveis séricos de PTH dentro da normalidade ($< 65\text{pg/ml}$), com todos os demais apresentando hiperparatireoidismo (média de PTH sanguíneo de $528,5\text{pg/ml}$, $\pm 508,4\text{pg/ml}$). Houve correlação positiva e significativa entre o PTH sérico e o IFC. Não se identificou quantidade minimamente detectável de PTH nas amostras salivares. Em conclusão, os resultados do presente estudo lançam dúvida sobre a presença de PTH salivar, mas corroboram análise radiográfica falangeal como método útil para o monitoramento de alterações ósseas em pacientes com DRC em hemodiálise.

Palavras chave: insuficiência renal crônica, saliva, hiperparatireoidismo, hemodiálise, reabsorção óssea, índice cortical falangeal.

ABSTRACT

Previous studies have described the presence of parathyroid hormone (PTH) in the saliva of menopausal women, as well as increased salivary concentration of this hormone in those with evidence of xerostomia. Chronic kidney disease (CKD) is a frequent and serious disease, which sometimes causes, among other consequences, hyperparathyroidism. The quantification of salivary PTH in patients with CKD could contribute to the monitoring and even to the early diagnosis of hyperparathyroidism, in a clinically relevant way since the saliva of biological material collected in a simpler and less invasive way than the blood is treated, favoring a more frequent study of the hormonal condition of each patient. However, no studies on the quantification of this hormone in patients with CKD have been identified in the literature. For these reasons, this study investigated a possible correlation between salivary and serum levels of PTH, as well as the association of these levels with changes in the phalangeal radiographic pattern, in patients with CKD and in hemodialysis treatment. Unstimulated saliva samples were collected from 30 patients with CKD and evaluated by ELISA for quantification of PTH. Patients were still submitted to x-rays of the index, middle and annular fingers to determine phalangeal cortical index (CSF), and authorized the collection of the available quantification of serum PTH in their medical records. The patients studied were between 25 and 80 years of age, equally distributed among men and women. Diabetes and hypertension were the main causes of CKD, and they underwent hemodialysis for 44 months ($\pm$ 42 months), on average. Only four patients had serum PTH levels within normal range ($<65\text{pg / ml}$), with all others presenting hyperparathyroidism (mean blood PTH of 528.5pg / ml , $\pm$ 508.4pg / ml). There was a positive and significant correlation between serum PTH and IFC. Minimally detectable amount of PTH was not identified in the salivary samples. In conclusion, the results of the present study cast doubt on the presence of salivary PTH, but corroborate phalangeal radiographic analysis as a useful method for the monitoring of bone alterations in patients with CKD on hemodialysis.

Key-words: chronic kidney disease, saliva, hyperparathyroidism, hemodialysis, bone resorption, phalangeal cortical index.

INTRODUÇÃO

Com certa frequência, as estruturas que formam a boca evidenciam o estado de saúde sistêmica, muitas vezes de forma mais pronunciada que outras regiões do corpo (CHI et al., 2010). Métodos sialoquímicos e sialométricos têm sido utilizados para identificação e mensuração de diversas substâncias, tais como hormônios, metabólitos e microorganismos, com vistas à sua possível aplicação diagnóstica (RENDA, 2017; ANURADHA et al, 2015; MOURA et al, 2007). Comparada ao sangue, cuja coleta frequente pode resultar em anemia e infecção, a saliva mostra diversas vantagens, tais como a simplicidade e a segurança de coleta (HONARMAND et al, 2017; RENDA, 2017; CELEC et al, 2015).

A insuficiência renal crônica (IRC) é caracterizada pela redução da capacidade filtrativa dos rins, com acúmulo resultante de solutos urêmicos no sangue (DIAS et al, 2007). Sua causa mais comum é o diabetes mellitus (RAY et al, 2017; SWAPNA et al, 2013). Manifesta-se de diversas formas, e na boca e estruturas relacionadas sua ocorrência pode ocasionar xerostomia, estomatite urêmica, alterações radiográficas dos ossos da maxila, dentre outros sinais e sintomas. É de grande importância ao cirurgião-dentista o conhecimento das manifestações orais da IRC em pacientes em hemodiálise, de forma a se tomar precauções necessárias para prevenção de infecções e as consequentes complicações (HONARMAND et al, 2017)

Em dias atuais, as projeções epidemiológicas mundiais indicam aumento considerável na incidência e prevalência de IRC, especialmente em países em desenvolvimento (FUJII et al, 2017; RODRIGUES et al, 2016). A hemodiálise diminuiu consideravelmente a morbidade e a mortalidade de pacientes com a doença (SWAPNA et al, 2013). Esse procedimento substitui a função renal, mas pode também levar a alterações sistêmicas e orais, tais como variação no fluxo e na composição salivar (TOMÁS et al, 2008).

No sangue, diversas alterações bioquímicas podem ser observadas em pacientes com insuficiência renal terminal, tais como hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e distúrbios hormonais, especialmente hiperparatireoidismo (KANEKO et al, 2017; ANURADHA et al, 2015).

O hormônio paratireoideano (PTH) é essencial para o controle da homeostase de cálcio, e atua em diversos órgãos que armazenam, excretam ou absorvem esse mineral (PAULA, 2009). Sua produção, secreção e ação, juntamente com a vitamina D, compõem um mecanismo de *feedback* que busca manter as concentrações de cálcio e fósforo dentro da normalidade. Dessa forma, a hipocalcemia e a hiperfosfatemia, comuns em pacientes com insuficiência renal crônica, geram estímulo intenso de

produção de PTH. Por sua vez, o hiperparatireoidismo pode levar a calcificações extraósseas, osteoporose e doenças cardiovasculares (FUJII et al, 2017; RAY et al, 2017; RODRIGUES et al, 2016; LACATIVA, 2005).

O hiperparatireoidismo é definido pela produção anormal de paratormônio pelas glândulas paratireoides. Hiperparatireodismo primário consiste na produção autônoma e abundante de PTH, geralmente por adenomas nas glândulas paratireóides. A maior incidência dessa condição é em mulheres, na pós-menopausa (ELIAS et al, 2017; FRASER, 2009). Hiperparatireodismo secundário ocorre como resultado de outras doenças, em especial a DRC, e define-se pelo aumento da produção de paratormônio como resposta a baixas concentrações de cálcio. Há sinais e sintomas relacionados com a hipocalcemia aguda (FRASER, 2009). Hiperparatireodismo terciário ocorre também em decorrência de outra doença, usualmente resultando em hiperplasia das glândulas paratireoides que sustentam a hiperprodução de PTH mesmo após o tratamento da doença de base (JAMAL et al, 2012). É principalmente observado em pacientes que estão em longo período em hemodiálise (RAUBENHEIMER et al, 2015).

Independentemente de seu motivo, o nível elevado de paratormônio induz reabsorção óssea de forma acelerada, por aumento do número de osteoclastos (ELIAS et al, 2017; VIEIRA et al, 2005). Estudos demonstram que a maior parte da perda óssea ocorre na cortical óssea (PALLA et al, 2017). Reabsorção óssea subendosteal e intracortical são as primeiras mudanças radiológicas. Cada vez mais há reabsorção óssea, e o tecido reabsorvido é substituído por tecido conjuntivo fibroso caracterizando a osteíte fibrosa (RAUBENHEIMER et al, 2015). As anormalidades osteoarticulares em pacientes com insuficiência renal crônica são inúmeras e constantes (LEE et al, 2017; RAY et al, 2017; VIEIRA et al, 2005).

Ossos da mão e do punho estão dentre os que mais frequentemente apresentam achados de reabsorção óssea (LACATIVA et al., 2009). Uma importante característica associada à osteíte fibrosa (doença relacionada ao hiperparatireodismo), é a reabsorção subperiosteal da face radial da segunda e terceira falanges e também erosão da falange distal (VIEIRA et al, 2005). O denominado “índice cortical de falange” (InCF) foi há pouco apresentado como técnica para se avaliar o grau de comprometimento ósseo pelo hiperparatireodismo secundário, fundamentado em possível associação com os níveis de paratormônio no plasma sanguíneo (HENRIQUES et al, 2014).

Estudos recentes em pacientes com doença renal crônica demonstram que há correlação entre a desordem mineral óssea e maior risco de doença cardiovascular, fraturas e também altas taxas de mortalidade. A deficiência de vitamina D tem sido associada a uma formação óssea falha causando prejuízos à densidade óssea. Esse baixo estado de vitamina D no músculo esquelético também pode afetar os caminhos metabólicos musculares, incluindo a sensibilidade a insulina. Observa-se também

maior prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica quando comparada com a população em geral. Portanto, a função fisiológica “clássica” da vitamina D é manter os níveis sanguíneos normais de cálcio e fosfato, suficientes para suportar a maioria das funções metabólicas, em especial transmissão neuromuscular e mineralização óssea (HRUSKA et al, 2017; KIM et al, 2017; MOLINA et al, 2017; PALLA et al, 2017).

Na saliva de pacientes com IRC, alterações similares àquelas observadas no sangue também já foram identificadas, como por exemplo aumento nos níveis de K, Cl, Ca, IgA e amilase salivar (RENDA, 2017; SUZUKI et al, 2016; SEETHALAKSHMI et al, 2014; AGHA-HOSSEINI et al, 2013; SAVICA et al, 2009; NAGLER, 2008; BOTS et al, 2007; SAVICA et al, 2007; NANDAN et al, 2005; GOLL et al, 1978; SHANNON et al, 1977; DAHLBERG et al, 1967;). Aumento da excreção salivar de ureia também pode ocorrer, identificada pelos pacientes como gosto metálico na boca. Essa mudança de gosto é causada por ureases bacterianas que decompõem a ureia em amônia e dióxido de carbono. O acúmulo de amônia pode elevar o pH salivar e irritar a mucosa oral. Outros fatores como distúrbios metabólicos, uso de medicamentos, variações do fluxo salivar e sua composição também podem ocasionar mudanças no paladar (HONARMAND et al, 2017; RENDA, 2017; SWAPNA et al, 2013). Estudos demonstram que a relação Na/K na saliva pode ser regulada pela aldosterona e PTH. Variações nos níveis salivares de cálcio, fósforo, uréia, sódio, potássio, são observados em pacientes hemodialisados (HONARMAND et al, 2017; ANURADHA et al, 2015).

Finalmente, o hormônio paratireoideano (PTH) já foi identificado e quantificado na saliva de humanos, porém somente em mulheres na menopausa. Observou-se valores discrepantes sobre a concentração média do PTH na saliva, cerca de 10 a 40 pg/ml, com aumento considerável naquelas que apresentavam xerostomia. Nível aumentado de paratormônio e cortisol nestas mulheres aponta que o risco de perda óssea é aumentado (AGHA-HOSSEINI et al, 2009; MIRZAI-DIZGAH e AGHA-HOSSEINI, 2013) O cálcio e o PTH também podem exercer papel significativo na manutenção fisiológica da cavidade oral, quando trabalham concomitantemente em um sistema equilibrado (SINGH et al, 2013).

PROPOSIÇÃO

Investigar possível correlação entre o nível salivar e sérico de PTH, bem como entre o PTH sérico ou salivar e alterações no padrão radiográfico falangeal, em pacientes com IRC e em tratamento hemodialítico.

METODOLOGIA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia para avaliação de acordo com a Resolução CNS 466/12 (parecer nº 1.372.118).

Foram considerados de potencial interesse aqueles pacientes portadores de IRC, de ambos os sexos, em tratamento hemodialítico no Serviço de Hemodiálise do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Foram excluídos todos os pacientes que apresentassem deficiência cognitiva ou motora evidente, ou ainda que mostrassem qualquer contrariedade à participação. Dos 48 pacientes com insuficiência renal crônica, oito não atendiam os critérios de inclusão e dez optaram por não participar do estudo. Uma vez identificados os possíveis participantes, os mesmos foram contactados pela equipe de pesquisadores durante uma sessão regular de hemodiálise para o devido processo de consentimento, registrado em termo específico.

Uma vez aceita a participação, os pacientes foram orientados a não se alimentar (alimentos sólidos ou líquidos) ou realizar higiene bucal na hora antecedente à coleta de saliva, que foi realizada imediatamente antes da sessão seguinte de hemodiálise. Optou-se por técnica de coleta não estimulada, com uso de dispositivo específico composto por tubo e rolete de algodão (Salivette, Sarstedt, Alemanha). Para tanto, os pacientes foram colocados em posição confortavelmente sentada, e então o rolete de algodão foi alojado em posição sublingual para absorção de saliva. Após cinco minutos, os roletes foram retirados e depositados no tubo específico, que foi então mantido refrigerado em recipiente com gelo para transporte. Em laboratório, o dispositivo foi centrifugado a 5.000rpm a 4°C por dez minutos, e a amostra de saliva transferida para tubos de 0,5mL e finalmente congelada a - 20°C até o momento da análise de PTH por meio do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).

Ao final da sessão de hemodiálise, os pacientes foram conduzidos ao Serviço de Radiologia do Hospital Odontológico para tomada radiográfica dos dedos indicador, médio e anelar, em conjunto para cada mão. Essas foram realizadas em aparelho radiográfico odontológico digital (VistaScan, Durr Dental, Alemanha) com utilização de placas de fósforo (modelo correspondente a filme odontológico oclusal), tendo sido as imagens salvas em formato JPG. Para a determinação do índice cortical falangeal, avaliou-se as falanges médias dos dedos radiografados, classificadas como apresentando corticais ósseas normais (índice = 1), moderadamente erodidas (índice = 2), e intensamente erodidas (índice = 3), conforme metodologia previamente descrita (HENRIQUES et al, 2012). O índice considerado para cada paciente correspondeu ao valor médio dos seis dedos avaliados.

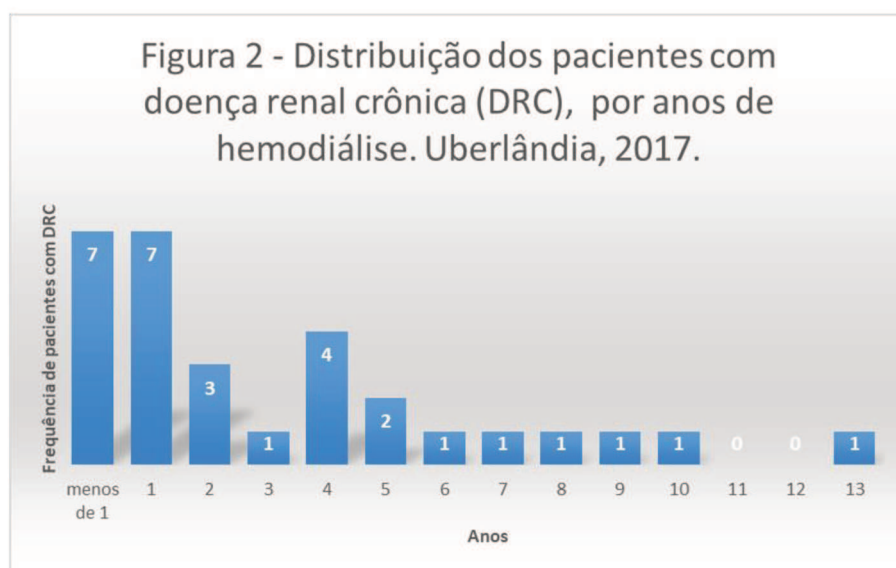
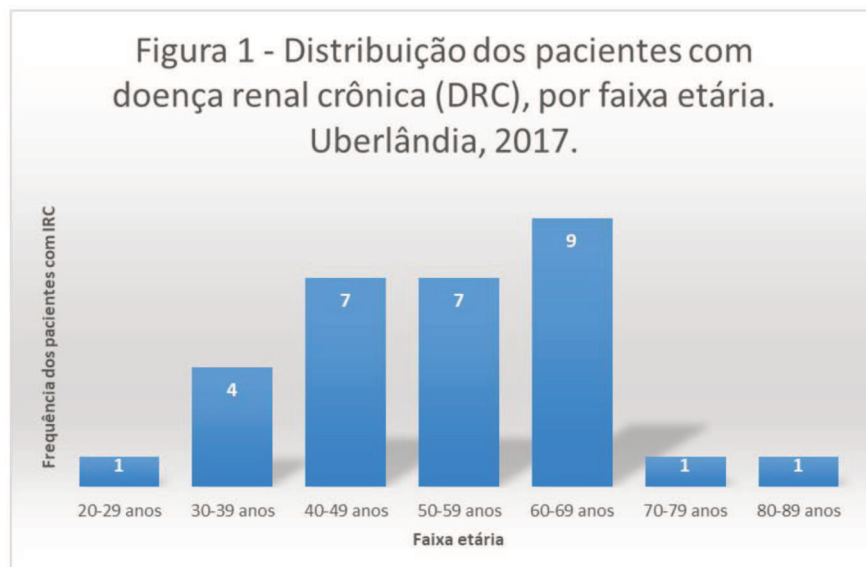
Ainda, mediante consulta a registros médicos de cada paciente, foram obtidas informações sobre a causa da DRC. Da mesma forma, o resultado do exame de sangue com data mais próxima à da coleta

de saliva, obtido com propósito de acompanhamento regular da condição dos pacientes, foi consultado para registro da concentração de PTH.

Finalmente, possíveis correlações entre a concentração de PTH sérico e salivar, ou entre o PTH sérico ou salivar e o índice cortical falangeal, foram analisadas estatisticamente por teste de Spearman. Em qualquer situação, o nível de significância estatística foi estabelecido em 5%.

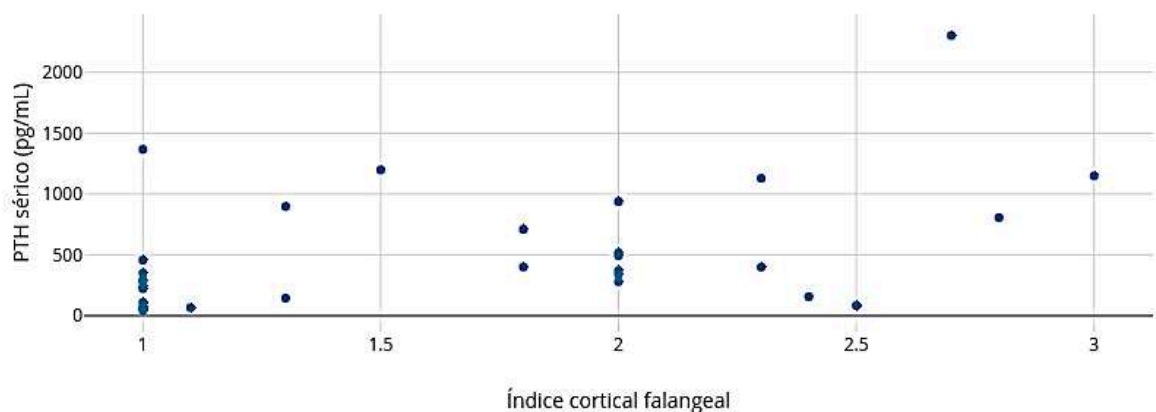
RESULTADOS

Dos 48 pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) que estavam em hemodiálise no período da coleta (agosto a dezembro de 2016), oito não atendiam os critérios de inclusão e dez pacientes optaram por não participar do estudo. Assim, o total de participantes foi de 30 pacientes, com distribuição idêntica entre homens e mulheres. A idade dos pacientes variou entre 25 e 80 anos, com média de 52,6 anos, com notável predomínio de pacientes de 30 a 69 anos de idade (Figura 1). A grande maioria (83%) dos casos apresentou IRC como consequência de hipertensão arterial e diabetes. Em média, os pacientes faziam hemodiálise já há 3,2 anos, variando de um mês a 13 anos (Figura 2).



Verificou-se que apenas quatro pacientes apresentavam níveis séricos normais de PTH (< 65pg/ml). Os demais mostravam média de 600pg/ml, variando entre 82 e 2.303pg/ml. A análise salivar mostrou que não havia PTH em quantidade superior ao limite mínimo de detecção pelo ensaio proposto (0,1pg/ml), não obstante os resultados de padronização do ensaio terem sido satisfatórios e confiáveis. O índice cortical falangeal mostrou ausência de degradação cortical (índice = 1) em 11 pacientes, enquanto nos demais a média do índice foi de $2,0 \pm 0,5$. A ausência de PTH mensurável na saliva obviamente impediu comparação com a concentração do hormônio no soro e com o índice cortical falangeal. Por outro lado, houve correlação positiva ($R = 0,44$) e significativa ($p = 0,01$) entre a concentração de PTH sérico e o índice cortical falangeal, como mostrado na Figura 3.

Figura 3 – Dispersão de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, segundo a concentração sérica de paratormônio (PTH) e o índice cortical falangeal (Henriques et al., 2012) ($R = 0,44$; $p = 0,01$).



Discussão

A insuficiência renal crônica é precedente para uma série de alterações orais importantes quando se refere a área odontológica. A incidência de uma variedade de condições dentárias, tais como a doença periodontal, o estreitamento da câmara pulpar, anormalidades do esmalte, perda dentária prematura e xerostomia são altas entre os pacientes que se encontram em diálise periódica. Propiciar saúde bucal a pacientes com IRC se torna cada vez mais importante, visto que são candidatos a transplante renal, logo dados os protocolos imunossupressores que podem predispor a infecção oral e possivelmente disseminada (COTIČ et al, 2017; HONARMAND et al, 2017; SCHAMALZ et al, 2017).

O estudo demonstra quantidade similar de homens e mulheres com doença renal crônica recrutados, todavia essa condição ocorre mais em mulheres, assim como o hiperparatireoidismo. Pacientes com idades mais avançadas são os mais acometidos pela doença, e cada vez mais, a prevalência dessa condição em idosos vem aumentando, sendo a hipertensão e diabetes as causas mais comuns (STEVENS et al, 2010).

O aumento na produção de paratormônio é um estímulo para que os osteoclastos reabsorvam tecido ósseo como uma maneira de compensar a carência de cálcio sérico, acarretando assim em consequências ao organismo (HENRIQUES et al, 2014). A identificação desse hormônio na saliva poderia contribuir para o monitoramento e até mesmo para o diagnóstico precoce do hiperparatireoidismo, de forma clinicamente relevante posto tratar-se a saliva de material biológico coletável de forma mais simples e menos invasiva que o sangue, favorecendo o estudo mais frequente da condição hormonal de cada paciente. Todavia, não foi possível detectar qualquer quantidade de paratormônio na saliva de pacientes com DRC, mesmo utilizando metodologia idêntica àquela anteriormente descrita para esta finalidade, com adequado controle analítico (AGHA-HOSSEINI et al, 2009; MIRZAI-DIZGAH e AGHA-HOSSEINI, 2013). Não se identificou fundamentação teórica que pudesse justificar a presença desse hormônio em mulheres na pós-menopausa mas não em doentes renais crônicos em estágios avançados da doença.

As primeiras mudanças radiológicas que podem ser observadas em pacientes com doença renal crônica e hiperparatireoidismo são reabsorção óssea subendosteal e intracortical, sendo os ossos de mão e punho os que apresentam os maiores achados de reabsorção óssea (HRUSKA et al, 2017; KIM et al, 2017; MOLINA et al, 2017; PALLA et al, 2017; HENRIQUES et al, 2014). Através do índice cortical falangeal pode-se avaliar o grau de comprometimento ósseo secundário e fazer uma correlação com a presença sérica do hormônio paratireoideano (HENRIQUES et al, 2014; LACATIVA et al., 2009; VIEIRA et al, 2005). O índice cortical falangeal do presente estudo mostra ausência de degradação

cortical em 11 pacientes. A ausência de PTH mensurável na saliva impediu comparação com a concentração do hormônio no soro e com o índice cortical falangeal, porém houve correlação positiva ($R = 0,44$) e significativa ($p = 0,01$) entre a concentração de PTH sérico e o índice cortical falangeal. Estudos demonstram maior prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica quando comparada com a população em geral (HRUSKA et al, 2017; KIM et al, 2017; MOLINA et al, 2017; PALLA et al, 2017).

O excesso desse hormônio também pode resultar em perda generalizada da lâmina dura, alterações no padrão trabecular ósseo, aumento dos maxilares (osteíte fibrosa cística) que pode levar a assimetria facial ou inchaço, osteopenia e dor oral (PALLA et al, 2017; KAKADE et al, 2015). Muitas doenças crônicas, incluindo a doença renal crônica, influenciam a qualidade de vida desses pacientes com efeitos mais proeminentes de acordo com o aumento da gravidade da doença.

A incidência de doenças renais continua a aumentar em todo o mundo, e esse número crescente de pacientes provavelmente necessitará de cuidados com a saúde bucal. Esses pacientes são mais susceptíveis a desenvolver inflamações e infecções na mucosa bucal em decorrência de um fluxo salivar reduzido e defesa salivar comprometida devido a uma mudança da microflora oral (COTIČ et al, 2017; HONARMAND et al, 2017; KAUSHIK et al, 2013).

O tratamento odontológico em pacientes com IRC é importante não só por causa das condições próprias da doença e suas múltiplas manifestações orais, mas também por causa dos efeitos colaterais e características do tratamento que recebem (COTIČ et al, 2017; HONARMAND et al, 2017; KAUSHIK et al, 2013).

Conclusão

Embora estudos anteriores tenham relatado a detecção e a quantificação de paratormônio na saliva humana por ELISA, os presentes resultados não corroboram essa possibilidade. Por outro lado, os resultados aqui apresentados corroboram a possibilidade de investigação do comprometimento ósseo provocado pelo hiperparatireoidismo através do estudo da cortical das falanges das mãos.

Referências

1. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Zabihi-Akhtechi G. Serum and stimulated whole saliva parathyroid hormone in menopausal women with oral dry feeling. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jun;107(6):806-10.
2. Agha-Hosseini F, Moosavi MS. An evidence-based review literature about risk indicators and management of unknown-origin xerostomia. *J Dent (Tehran).* 2013 May;10(3):273-82.
3. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, Penumarty S. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015 May-Jun;19(3):297-301.
4. Bots CP, Brand HS, Veerman EC, Valentijn-Benz M, Henskens YM, Valentijn RM, Vos PF, Bijlsma JA, Ter Wee PM, Van Amerongen BM, Nieuw Amerongen AV. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. *Clin Nephrol.* 2007 Jan;67(1):25-31.
5. Celec P, Tóthová L, Šebeková K, Podracká L, Boor P. Salivary markers of kidney function - Potentials and limitations. *Clin Chim Acta.* 2016 Jan 30;453:28-37.
6. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2010 Dec 1;82(11):1381-8.
7. Cotič J, Ferran M, Karišik J, Jerin A, Pussinen PJ, Nemec A, Pavlica Z, Buturović-Ponikvar J, Petelin M. Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Jul 1;22(4):e432-e439.
8. Dahlberg WH, Sreebny LM, King B. Studies of parotid saliva and blood in hemodialysis patients. *J Appl Physiol.* 1967 Jul;23(1):100-8.
9. Elias RM, Moysés RMA. Elderly patients with chronic kidney disease have higher risk of hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2017 Oct;49(10):1815-1821
10. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145-58.
11. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Jan;
12. Goll RD, Mookerjee BK. Correlation of biochemical parameters in serum and saliva in chronic azotemic patients and patients on chronic hemodialysis. *J Dial.* 1978;2(4):399-44.
13. Henriques JC, de Melo Castilho JC, Jacobs R, Amorim JB, Rosa RR, Matai CV. Severe secondary hyperparathyroidism and panoramic radiography parameters. *Clin Oral Investig.* 2014 Apr;18(3):941-8.
14. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Sargolzaie F. Oral manifestation and salivary changes in renal patients undergoing hemodialysis. *J Clin Exp Dent.* 2017 Feb.
15. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone.* 2017 Jan;

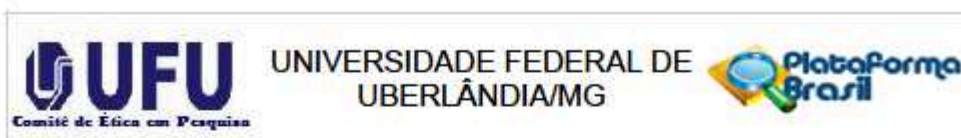
16. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):64-8.
17. Kakade SP, Gogri AA, Umarji HR, Kadam SG. Oral manifestations of secondary hyperparathyroidism: A case report. *Contemp Clin Dent.* 2015 Oct-Dec;6(4):552-8.
18. Kaneko I, Tatsumi S, Segawa H, Miyamoto KI. Control of phosphate balance by the kidney and intestine. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Mar;
19. Kaushik A, Reddy SS, Umesh L, Devi BK, Santana N, Rakesh N. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study. *Indian J Nephrol.* 2013 Mar;
20. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Han SH, Lee KB, Lee J, Oh KH, Chae DW, Kim SW; KNOW-CKD Study Group. Chronic kidney disease-mineral bone disorder in Korean patients: a report from the Korean Cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci.* 2017 Feb;
21. Kim GH, Choi BS, Cha DR, Chee DH, Hwang E, Kim HW, Chang JH, Kim JK, Noh JW, Joo KW, Lee SC, Han SW, Kim S, Kim SW, Shin SK, Park W, Kim W, Huh W, Kwon YJ, Kang YS. Serum calcium and phosphorus levels in patients undergoing maintenance hemodialysis: A multicentre study in Korea. *Kidney Res Clin Pract.* 2014 Mar;
22. Lacativa PG, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ, Gonçalves MD, Farias ML. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J.* 2009 May;127(2):71-7.
23. Lacativa, PGS. Avaliação clínica, laboratorial, radiológica e densitométrica de pacientes em hemodiálise com grave hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. Dissertação de Mestrado, UFRJ, 2005. 93pp.
24. Lee WC, Ruan XZ, Chau YY, Chen JB. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:4875042. doi: 10.1155/2017/4875042. Epub 2017 Jun 19.
25. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU; European Renal Nutrition (ERN) and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Working Groups of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Jul 3.
26. Moura SB, Medeiros AC, Costa FH, Moraes PH, Filho SO. Valor Diagnóstico da Saliva em Doenças Orais e Sistêmicas: Uma Revisão de Literatura. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2007; 7(2):187-94.
27. Nagler RM. Saliva analysis for monitoring dialysis and renal function. *Clin Chem.* 2008 Sep;54(9):1415-7.
28. Nandan RK, Sivapathasundharam B, Sivakumar G. Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients undergoing haemodialysis and kidney transplant. *Indian J Dent Res.* 2005 JulSep;16(3):77-82.

29. Palla B, Burian E, Fliefel R, Otto S. Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clin Oral Investig*. 2017 Jun 14.
30. Pallos D, Leão MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C, Ruivo GF. Salivary markers in patients with chronic renal failure. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec;
31. Paula FA. A insuficiência óssea na doença renal crônica: papel do paratormônio. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009 53(9):1059-1060.
32. Raubenheimer EJ, Noffke CE, Hendrik HD. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations. *J Oral Pathol Med*. 2015 Apr;44(4):239-43.
33. Ray S, Beatrice AM, Ghosh A, Pramanik S, Bhattacharjee R, Ghosh S, Raychaudhury A, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Profile of chronic kidney disease related-mineral bone disorders in newly diagnosed advanced predialysis diabetic kidney disease patients: A hospital based cross sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jul 8.
34. Renda R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case-control study. *Ren Fail*. 2017 Nov;
35. Rodrigues VP, Franco MM, Marques CP, de Carvalho RC, Leite SA, Pereira AL, Benatti BB. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Arch Oral Biol*. 2016 Feb;
36. Savica V, Calò LA, Caldarera R, Cavaleri A, Granata A, Santoro D, Savica R, Muraca U, Mallamace A, Bellinghieri G. Phosphate salivary secretion in hemodialysis patients: implications for the treatment of hyperphosphatemia. *Nephron Physiol*. 2007;105(3):p52-5.
37. Savica V, Calò LA, Monardo P, Davis PA, Granata A, Santoro D, Savica R, Musolino R, Comelli MC, Bellinghieri G. Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):639-44.
38. Schamalz G, Schiffers N, Schwabe S, Vasko R, Müller GA, Haak R, Mausberg RF, Ziebolz D. Dental and periodontal health, and microbiological and salivar conditions in patients with or without diabetes undergoing haemodialysis. *Int Dent J*. 2017 Jun;67
39. Seethalakshmi C, Koteeswaran D, Chiranjeevi V. Correlation of Serum and Salivary Biochemical Parameters in end Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis in Pre and Post-Dialysis State. *J Clin Diagn Res*. 2014 Dec;8(12):CC12-4.
40. Shannon IL, Feller RP, Eknayan G, Suddick RP. Human parotid saliva urea in renal failure and during dialysis. *Arch Oral Biol*. 1977;22(2):83-6.
41. Singh B, Sheikh S, Pallagatti S, Kaur K, Sohi R. Evaluation of salivary calcium and salivary parathyroid levels in postmenopausal women with and without oral dryness. *Contemp Clin Dent*. 2013 Oct;4(4):488-92.

42. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jul;17
43. Suzuki M, Furuhashi M, Sesoko S, Kosuge K, Maeda T, Todoroki K, Inoue K, Min JZ, Toyooka T. Determination of creatinine-related molecules in saliva by reversed-phase liquid chromatography with tandem mass spectrometry and the evaluation of hemodialysis in chronic kidney disease patients. *Anal Chim Acta.* 2016 Mar 10;911:92-99.
44. Swapna LA, Reddy RS, Ramesh T, Reddy RL, Vijayalaxmi N, Karmakar P, Pradeep K. Oral health status in hemodialysis patients. *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep;7(9):2047-50.
45. Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Araújo L, Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol.* 2008 Jun;53(6):528-32.
46. Vieira WP; Gomes KP; Frota NB; Andrade JB; Vieira RA; Moura FA; Vieira FF. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev. Bras. Reumatol.* 2005 Nov/Dec;45(6).

Anexos

PARECER DE APROVAÇÃO DO ESTUDO POR COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do paratormônio na saliva em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise: comparação com seu nível plasmático e reabsorção óssea

Pesquisador: Renata Prata Cunha Bernardes Rodrigues

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50099515.0.0000.5152

Instituição Proponente: FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.372.118

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e analítico, a ser realizado com 25 participantes, pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.

De acordo com o projeto apresentado, "Nos últimos anos, são crescentes as tentativas de uso da saliva como fluido diagnóstico, buscando identificar doenças e avaliar a efetividade do tratamento empregado. Em seu uso como possível exame complementar, a saliva parece refletir com precisão as concentrações de algumas substâncias presentes no sangue. A simplicidade, segurança e o custo reduzido da coleta, em comparação ao uso de sangue, a facilidade de estoque e transporte, e o menor risco de contaminação justificam seu uso como técnica promissora para rotina médica e odontológica.

Pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) apresentam alteração no metabolismo da vitamina D, causando deficiência na absorção do cálcio, podendo ocorrer alterações ósseas, como osteoporose, calcificação metastática e nos maxilares; perda de lâmina dura e tumores marrons. O hiperparatireoidismo se caracteriza pela secreção excessiva de PTH, e ocorre frequentemente de forma secundária na IRC, levando à desmineralização com início nos ossos das mãos e punhos. O chamado "índice falangeal cortical" (InFC) tem correlação com os níveis plasmático de PTH, e foi recentemente proposto para avaliar a severidade do hiperparatireoidismo secundário avaliando

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

NORMAS DE SUBMISSÃO

B I O S C I E N C E J O U R N A L

Original Articles - Articles that present a contribution which is entirely new to knowledge and allow other researchers, based on the written text, to judge the conclusions, check the accuracy of the analyzes and deductions of the author and repeat the investigation if they so wish. The articles must contain: Title, Summary (200 to 400 words), Keywords, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion (or Results and Discussion) and Conclusion (optional), Acknowledgements (if applicable). They must also contain: Title, Abstract (200 to 400 words) and key words in Portuguese and References. The papers must not exceed 20 pages (including text, references, figures, and annexes).

SUBMISSION PREPARATION CHECKLIST

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

1. Only papers written in English will be accepted. The contribution is original and unpublished and is not being evaluated for publication by any other journal, failing that, justify in "Comments to the Editor".
2. The files for submission are in Microsoft Word (2010), RTF or WordPerfect format.
3. The text is simple-spaced, using a 11-point font; uses italics, rather than underlining (except with URL addresses), with figures and tables inserted in the text and not at the end.
4. The identification of authorship of this paper was removed from the file (Word 2010) and the option Properties in Word, thus ensuring the confidentiality of the journal. The text meets the formatting standards of the journal cited in "Guidelines for authors" in the "About" section
5. At the moment of online submission, the main author should send a letter signed by all authors, requesting the submission of the article and possible publication, exclusively by this journal. The letter should be scanned and transferred in "additional documents".
6. All "URL" addresses in the text (e.g.: <http://pkp.ubc.ca>) are active.
7. The article is being submitted correctly to the corresponding section according to its reference area.
8. Manuscripts, even those presenting scientific relevance and being methodologically correct, may be refused if presented in a disorganized manner and outside the norms of the Bioscience

Journal. Well written manuscripts and those presented in accordance with the standards are reviewed faster and also require less effort from reviewers.

9. A publication fee will be charged to the amount of R\$ 40.00 (forty reais) per published page, for the approved papers. (Form of payment will be informed later).
10. All of the items above are basic requirements for the submission of an article and, if not according to the standards of the journal, or if the metadata are not filled out correctly, that particular article WILL NOT be considered for review.