

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO SANGUE E DA SALIVA DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E MANIFESTAÇÕES ORAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Laboratory evaluation of blood and saliva of patients with chronic kidney disease and oral manifestations: a systematic review

Access this article online	
<b>Quick Response Code:</b>	
	<b>Website:</b> <a href="https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/60070">https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/60070</a>
	<b>DOI:</b> 10.22409/ijosd.v2i64.60070

**Autores:****Felipe Rodrigues e Silva**

Mestre em Odontologia no programa de Pós-Graduação em Odontologia, Instituto de Saúde de Nova Friburgo, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil.

**Fabiana Nunes Germano**

Professora Adjunta do Departamento de Ciências Básicas, Instituto de Saúde de Nova Friburgo, Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil.

**Giovani Carlo Veríssimo da Costa**

Professor Adjunto do Departamento de Ciências Básicas, Instituto de Saúde de Nova Friburgo, Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil.

**Instituição na qual o trabalho foi realizado:** Instituto de Saúde de Nova Friburgo, Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Giovani Carlo Veríssimo da Costa, Rua Doutor Silvio Henrique Braune, 22, Centro, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil CEP 28625650 Telefone: +55 (22) 981189527.

**E-mail para correspondência:** [giovaniverissimo@id.uff.br](mailto:giovaniverissimo@id.uff.br)

### RESUMO

A cavidade oral é afetada pelo caráter multissistêmico das consequências da Doença Renal Crônica (DRC) e estima-se que cerca de 90% destes pacientes



têm sintomas orais. Alterações laboratoriais sanguíneas e salivares são frequentemente observadas e por isso, investigações sobre correlações clínico-laboratoriais são fundamentais para o manejo e tratamento dos pacientes. Neste estudo foi realizada uma revisão sistemática para identificar e avaliar as principais alterações laboratoriais no sangue e na saliva de pacientes portadores de DRC que apresentam manifestações orais. A busca bibliográfica incluiu artigos das bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde, Web of Science, Embase e literatura cinzenta, incluindo estudos caso-controle, transversais e de coorte. A análise do risco de viés seguiu a abordagem QUADAS-2. PROSPERO CRD42022250533 é o registro dessa revisão. As principais alterações laboratoriais encontradas foram o aumento das concentrações sanguíneas e salivares de ureia, creatinina, fosfato e diminuição das concentrações de cálcio e da taxa de fluxo salivar. As concentrações dessas substâncias no sangue e na saliva e a TGF estavam diretamente correlacionadas. Foi observada existência da correlação entre o aparecimento das manifestações orais e as alterações laboratoriais, principalmente xerostomia, disgeusia e hálito urêmico. Em conclusão, a literatura tem revelado que as principais alterações laboratoriais encontradas são aquelas descritas comumente na rotina laboratorial, que as concentrações dessas substâncias no sangue e na saliva estão diretamente correlacionadas com a TFG, e existe correlação entre o aparecimento das manifestações orais e as alterações laboratoriais. Grandes oportunidades estão abertas para a investigação sobre de novos marcadores.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica, alterações laboratoriais, sangue, saliva e manifestações orais.

## ABSTRACT

The oral cavity is affected by the multisystemic nature of the consequences of Chronic Kidney Disease (CKD) and it is estimated that around 90% of these patients present oral symptoms. Blood and salivary laboratory changes are frequently observed and, therefore, investigations of clinical-laboratory correlations are essential for the management and treatment of these patients. This study was carried out as a systematic review to identify and evaluate the main laboratory changes in the blood and saliva of patients with CKD who present oral manifestations. The bibliographic search included articles from the electronic databases PubMed, Scopus, Virtual Health Library, Web of Science, Embase and gray literature, including case-control, cross-sectional and cohort studies. The risk of bias analysis advanced the QUADAS-2 approach. PROSPERO CRD42022250533 is the record of this review. The main laboratory changes found were an increase in blood and salivary concentrations of urea, creatinine,



phosphate and a decrease in calcium concentrations and salivary flow. The concentrations of substances in blood and saliva and TGF were directly correlated. The existence of the manifestation was observed between the appearance of oral manifestations and laboratory changes, mainly xerostomia, dysgeusia and uremic breath. In conclusion, the literature revealed that the main laboratory changes found are those commonly described in laboratory routine, that the concentrations of these problems in blood and saliva are directly correlated with GFR, and there is a manifestation between the appearance of oral manifestations and laboratory changes. . Great opportunities are open for the investigation of new markers.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, laboratory alterations, blood, saliva and oral manifestations.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma anormalidade na estrutura ou na função renal, presentes por 3 meses ou mais, com implicações para a saúde. O grau de diminuição da função renal e o prognóstico da DRC devem ser avaliados com base na causa, avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e extensão da albuminúria. Em termos de valores laboratoriais, a DRC é caracterizada por uma TGF <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por mais de três meses, independentemente da causa.

A cavidade oral tem sido afetada pelo caráter multissistêmico das consequências da Doença Renal Crônica (DRC). Estima-se que mais de 10% da população mundial sofra de DRC e cerca de 90% desses pacientes apresentem sintomas orais, incluindo placa e cálculo, halitose, hálito urêmico ou sensação de “gosto metálico”, alteração no paladar, xerostomia, hiperplasia gengival, hemorragias, erosão dentária, anormalidades do desenvolvimento dentário, osteodistrofia renal e lesões da mucosa, anemia com clarificação das membranas mucosas, língua fissurada, candidíase e candidose, hiperkeratose oral, gengivite e periodontite (MANLEY, 2014; RUOSPO et al., 2014; CASTRO et al., 2017).

Os tecidos da cavidade oral podem mostrar uma variedade de mudanças conforme a progressão do organismo de um estado azotêmico para urêmico. No contexto das alterações laboratoriais sanguíneas e salivares encontradas em pacientes com DRC, as principais estão relacionadas ao aumento nas concentrações de ureia, creatinina e fosfato, além de diminuição da concentração de cálcio e da TFG (BAJRACHARYA, 2020). As principais alterações salivares específicas incluem diminuição da taxa de fluxo salivar não estimulado (USFR), aumento do pH e da capacidade tampão da saliva (RODRIGUES et al., 2016).

A dosagem de ureia e creatinina na saliva ao invés do sangue tem sido realizada durante os processos de triagem e acompanhamento da extensão da lesão renal, mostrando que há correlação estatística entre as concentrações séricas de ureia e creatinina e seus respectivos valores na saliva (RODRIGUES et al., 2020). Essa demonstração de correlação positiva pode possibilitar a realização de um procedimento menos invasivo, mais confortável e com custo menor para análise de tais parâmetros laboratoriais. Desta forma, se faz importante aprofundar o conhecimento através de uma revisão sistemática sobre as informações pertinentes às alterações sanguíneas e salivares de moléculas envolvidas nas alterações determinadas pela DRC em pacientes com manifestações orais, de forma a contribuir no manejo e tratamento dos indivíduos afetados.

## **MATERIAS E MÉTODOS**

### **Questão**

Essa revisão sistemática foi delineada com base na seguinte pergunta estruturada pelo acrônimo PECO (Paciente ou problema em questão; Exposição; Comparação e “Outcome” ou Desfecho): “Quais são as principais alterações laboratoriais encontradas no sangue e/ou na saliva de pacientes portadores de DRC, que acompanham o aparecimento de manifestações orais?”

### **Crítérios de eleição**

Os critérios de inclusão para seleção de artigos foram estabelecidos com base no acrônimo PECO. Não foram incluídos estudos em animais ou realizados em crianças e adolescentes, somente em adultos a partir dos 18 anos de idade. Dessa forma, a população alvo do estudo foi de pacientes diagnosticados com DRC de acordo com os critérios de classificação da KDIGO 2023, ou seja, adultos, os quais apresentavam algum tipo de manifestação, sintoma ou lesão oral. A variável de exposição foi a presença de DRC acompanhada de manifestações orais. Os grupos controle dos estudos foram de pacientes saudáveis, sem DRC. Os principais desfechos foram alterações bioquímicas, ou seja, nas concentrações sanguínea e/ou salivar de: ureia, creatinina, cálcio, fosfato e cistatina C. Outros desfechos relacionados especificamente a parâmetros físico-químicos na saliva também foram pesquisados, tais como: avaliação da USFR e saliva parotídea, capacidade tampão e pH salivar. Todavia, só foram incluídos estudos nos quais pelo menos 01 dos parâmetros bioquímicos anteriormente citados analisados no sangue e/ou na saliva de pacientes com DRC e manifestações orais. Os estudos que avaliaram apenas os parâmetros

físico-químicos salivares (USFR, pH e capacidade tampão), não foram incluídos. Os critérios de exclusão foram definidos e hierarquizados da seguinte forma: (1) estudos fora do tema proposto; (2) revisões de literatura, capítulos de livro e resumos; (3) estudos nos quais o paciente não apresentava nenhum tipo de manifestação, sintoma ou lesão oral relacionada a DRC; (4) estudos nos quais não se avaliou nenhum tipo de parâmetro laboratorial na saliva e/ou no sangue; (5) estudos realizados em pacientes com outros problemas renais que não eram DRC; (6) estudos completamente descritivos; (7) estudos em crianças, adolescentes e animais.

### Estratégia de pesquisa e fontes bibliográficas

Uma ampla busca de artigos foi realizada e a estratégia de busca eletrônica foi aplicada às bases de dados: MEDLINE via PubMed, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, e literatura cinzenta [Opengrey (<http://www.opengrey.eu/>) e Openthesis (<http://www.openthesis.org/>)]. Foram usados termos MeSH (Medical Subject Headings)/DeCS (descritores de assunto) e termos livres também combinados, usando os operadores booleanos “AND” e “OR” (Tabela 1).

Base de Dados	Estratégia de busca
PubMed	("Renal Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiency" OR "Renal Function" OR "Chronic Renal disease" OR "Renal failure" OR "Renal injury" OR "Kidney function" OR "Renal function" OR "kidney disease" OR "kidney diseases") AND (saliva OR "Salivary biomarkers" OR serum OR "serum biomarkers" OR "salivary changes" OR "salivary creatinine" OR "salivary urea" OR blood OR "blood biomarkers") AND ("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings" OR "oral characteristics" OR "oral symptoms")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ("Renal Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiency" OR "Renal Function" OR "Chronic Renal disease" OR "Renal failure" OR "Renal injury" OR "Kidney function" OR "Renal function" OR "kidney disease" OR "kidney diseases" ) AND ( saliva OR "Salivary biomarkers" OR serum OR "serum biomarkers" OR "salivary changes" OR "salivary creatinine" OR "salivary urea" OR blood OR "blood biomarkers" ) AND ( "oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings" OR "oral characteristics" OR "oral symptoms" ) )

---

Web of Science	((TS=(("Renal Insufficiências" OR "Kidney Insufficiency" OR "Renal Function" OR "Chronic Renal disease" OR "Renal failure" OR "Renal injury" OR "Kidney function" OR "Renal function" OR "kidney disease" OR "kidney diseases" )) AND ALL=((saliva) OR ("salivary biomarkers") OR (serum) OR ("serum biomarkers") OR ("salivary changes") OR ("salivary creatinine") OR ("salivary urea") OR (blood) OR ("blood biomarkers"))) AND ALL=(("oral manifestations") OR ("oral lesions") OR ("oral findings") OR ("oral characteristics") OR ("oral symptoms"))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos
BVS	(tw:("Renal Insufficiências") OR ("kidney insufficiency") OR ("renal function") OR ("chronic renal disease") OR ("renal failure") OR ("renal injury") OR ("kidney function") OR ("renal function") OR ("kidney disease") OR ("kidney diseases")) AND ((saliva) OR ("salivary biomarkers") OR (serum) OR ("serum biomarkers") OR ("salivary changes") OR ("salivary creatinine") OR ("salivary urea") OR (blood) OR ("blood biomarkers"))) AND (("oral manifestations") OR ("oral lesions") OR ("oral findings") OR ("oral characteristics") OR ("oral symptoms"))
Grey Literature	("Renal Insufficiências" OR "Kidney Insufficiency" OR "Renal Function" OR "Chronic Renal disease" OR "Renal failure" OR "Renal injury" OR "Kidney function" OR "Renal function" OR "kidney disease" OR "kidney diseases") AND (saliva OR "Salivary biomarkers" OR serum OR "serum biomarkers" OR "salivary changes" OR "salivary creatinine" OR "salivary urea" OR blood OR "blood biomarkers") AND ("oral manifestations" OR "oral lesions" OR "oral findings" OR "oral characteristics" OR "oral symptoms")

---

**Tabela 1:** Estratégia de busca utilizada nos bancos de dados eletrônicos.

## Seleção dos estudos e extração dos dados

Inicialmente, uma busca sistemática de títulos e resumos foi realizada independentemente por dois revisores de acordo com os critérios de inclusão (PECO), para selecionar artigos potencialmente elegíveis e analisar os textos completos para a revisão sistemática. As duplicatas foram removidas, os resumos analisados e quando elegíveis, os textos completos foram selecionados.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os revisores extraíram os dados e os organizaram de acordo com as seguintes informações: autor, ano de publicação, país, amostra (idade dos participantes, número, grupos de comparação) e manifestações orais apresentadas.

## Avaliação da qualidade e do risco de viés

Durante esta fase, os dois revisores independentes avaliaram e qualificaram os artigos, utilizando-se as ferramentas de avaliação crítica do Instituto Joanna



Briggs (JBI) para revisões sistemáticas para estudos de testes de diagnóstico (LIBERATI et al., 2009). A utilizada para examinar a precisão do diagnóstico foi o QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (WHITING et al., 2011). A classificação de qualidade moderada foi considerada quando houve presença de 5 ou 6 respostas positivas. Para a classificação de alta qualidade, foram incluídos apenas aqueles estudos que não apresentaram problemas ou que apresentaram 7 respostas “sim” ou mais.

## RESULTADOS

### Seleção de estudos

Os resultados do processo de busca estão apresentados no Fluxograma (Figura 1) que apresenta uma visão geral da pesquisana na aliteratura. Um total de 168 artigos foram identificados nas bases de dados eletrônicos, dos quais 27 eram da base PubMed, 53 da BVS, 21 da Web of Science, 56 da Scopus, 02 da literatura cinzenta e 09 da pesquisa manual. Foram excluídos 70 estudos duplicados, 04 realizados em crianças, adolescentes e animais e 76 fora do tema proposto. Dessa forma, restaram 18 registros selecionados para leitura na íntegra, dos quais 01 foi excluído por ser uma revisão de literatura. Dos 17 artigos lidos na íntegra, 02 foram exluídos porque não foram avaliados parâmetros bioquímicos nos sangue e/ou na saliva e 08 porque não se relatava a presença de manifestações orais nos pacientes com DRC. Portanto, 07 estudos foram

incluídos nessa revisão sistemática, os quais foram analisados completamente para a extração de dados e análise da qualidade.

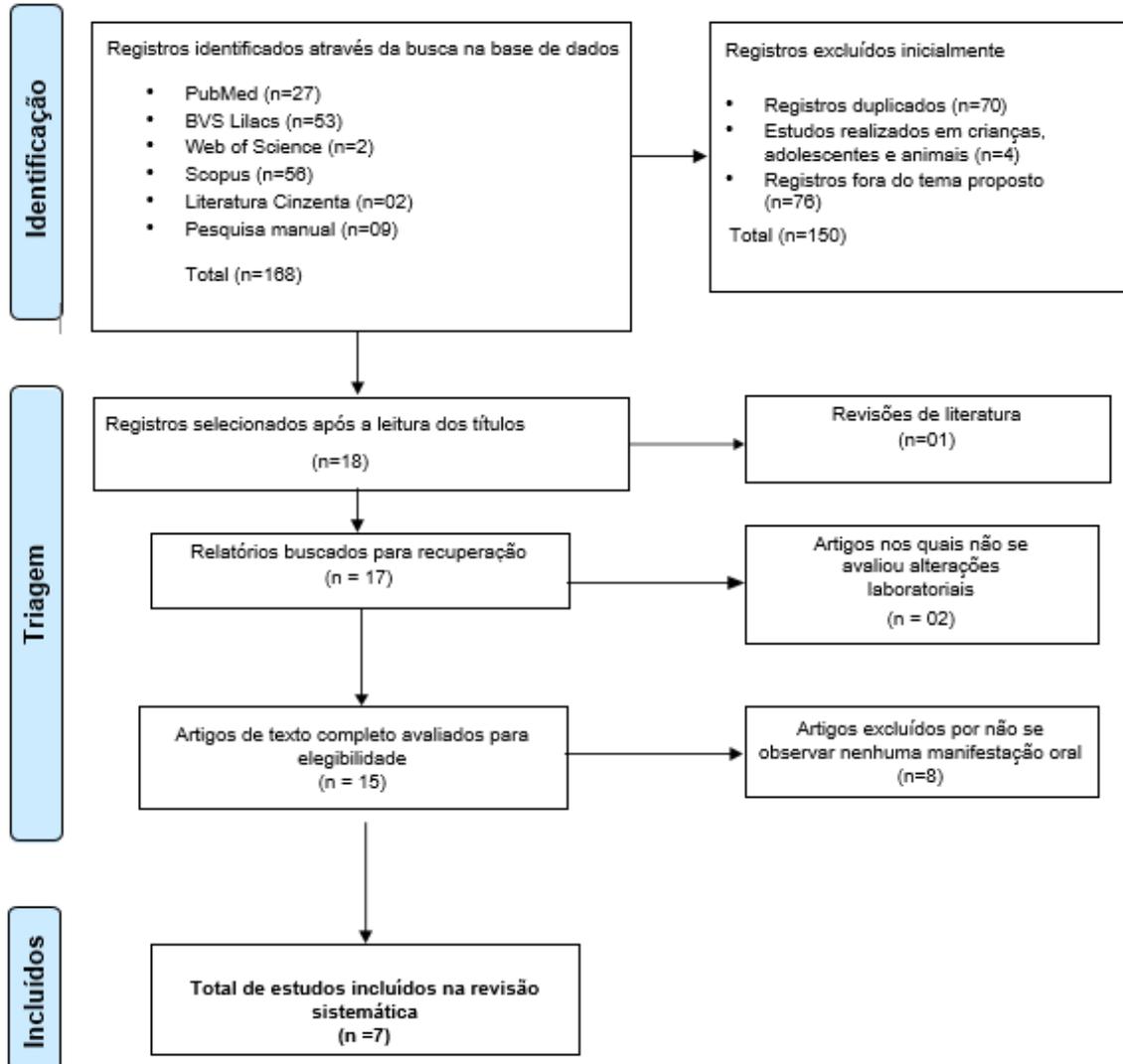


Figura 1: Fluxograma PRISMA.

## Desfechos e efeitos observados nos estudos elegíveis

Todos os estudos selecionados foram escritos em língua inglesa entre 2005 e 2019. No total, foram incluídos 498 indivíduos nos sete estudos selecionados, sendo: 80 pré-dialíticos; 42 em diálise peritoneal; 188 em hemodiálise; 15 transplantados e 173 controles saudáveis. O total de manifestações orais apresentadas nos 283 indivíduos com DRC em qualquer fase (incluindo indivíduos transplantados), em seis dos artigos selecionados foram: xerostomia 133 (46,9%); disgeusia 109 (38,5%); mucosa pálida 101 (35,6%); odor urêmico 83 (29,3%); língua revestida 58 (20,4%); cálculo 33 (11,6%); sensação de queimação 25 (8,8%); lesões vermelhas 21 (7,4%); petéquias, equimoses, exantemas ou hematomas 16 (5,6%); halitose 16 (5,6%); descoloração do esmalte 12 (4,2%); gengivite generalizada com periodontite localizada 12 (4,2%);

Ulceração aftosa 12 (4,2%); defeitos na mucosa 12 (4,2%); ulceração erosiva 11 (3,8%); sangramento bucal ou gengival 10 (3,5%); alargamento gengival 9 (3,1%); lesões brancas 8 (2,8%); gengivite generalizada 8 (2,8%); placas ceratóticas esbranquiçadas 6 (2,1%); sensação de “gosto metálico” 5 (1,7%); língua fissurada 5 (1,7%); lesões pigmentadas 4 (1,4%); hipoplasia do esmalte 3 (1%) e queilite angular 2 (0,7%).

A tabela 2 apresenta os resultados das características individuais dos estudos elegíveis: amostra(s) utilizada(s); desfecho(s) e tamanho do efeito. Em relação aos parâmetros bioquímicos, a ureia foi o mais avaliado, sendo dosada no sangue e/ou na saliva em seis (85,7%) estudos, seguida da creatinina em cinco (71,4%); cálcio e fósforo em três (42,8%); BUN (nitrogênio ureico) em dois (28,5%); SUN (nitrogênio salivar), sódio, potássio e bicarbonato em um (14,2%).

Em relação aos parâmetros físico-químicos da saliva, a taxa de fluxo salivar não estimulado (USFR) foi o parâmetro mais avaliado, sendo realizado em seis artigos (85,7%); pH em cinco (71,4%) e capacidade tampão em um (14,2%).

Todos os estudos que avaliaram a ureia sanguínea e salivar demonstraram aumento nas suas concentrações nos pacientes com DRC em ambos os fluidos. Os outros parâmetros bioquímicos aumentados na saliva e/ou no sangue foram: BUN, SUN, fosfato e creatinina. Em relação ao cálcio, dois estudos mostraram diminuição da sua concentração e um não mostrou alteração. Todos os artigos que avaliaram o pH salivar, demonstraram o seu aumento, bem como o da capacidade tampão da saliva, demonstrado também por Abdulla et al., 2012 (ABDULLA et al., 2012). A taxa de fluxo salivar estava significativamente diminuída em todos os pacientes com DRC (em qualquer estágio), nos estudos que avaliaram esse parâmetro. Nos artigos que mediram as concentrações dos parâmetros bioquímicos no sangue e na saliva, foi demonstrado que os valores são diretamente proporcionais entre os dois fluidos.

Em relação aos dados quantitativos dos parâmetros bioquímicos nos pacientes com DRC em qualquer fase, as concentrações de ureia sanguínea variaram de 18 a 178mg/dl de soro, enquanto que os valores para ureia salivar ficaram na faixa de 31 a 337,5 mg/dl. A creatinina sanguínea variou de 6,24 a 8,42mg/dl e suas concentrações salivares ficaram na faixa entre 0,45 a 1,07mg/dl. Somente um estudo avaliou o cálcio sanguíneo que teve uma concentração sérica igual a 7,56mg/dl e os valores salivares ficaram entre 1,77 e 4,31mg/dl. O fosfato sanguíneo também só foi quantificado no estudo de Abdulla et al., 2012 (ABDULLA et al., 2012). Suas concentrações na saliva variaram entre 12,23 e 26mg/dl. Os valores de BUN ficaram entre 8,4 e 79,4. Os valores de SUN, sódio, potássio, bicarbonato salivar e pHf foram, respectivamente: 14,5-56,1; 34,2, 22,4; 52,1 e 8,41. A USFR variou de 0,21 a 0,41ml/min.

<b>Autor, Ano de publicação</b>	<b>Amostras de sangue e saliva utilizadas: tipo de amostra, coleta e exame</b>	<b>Desfecho(s)</b>	<b>Tamanho do efeito e / ou resultados de associação brutos ou ajustados com IC de 95%</b>
NANDAN et al., 2005.	Coleta de sangue venoso: a) nos dialíticos: antes da hemodiálise; b) nos transplantados: durante visita de rotina. Coleta de saliva: cusparada em recipiente plástico, entre 9-11 da manhã (USFR - taxa de fluxo salivar não estimulado). Analisador automático (espectrofotometria) para dosagem de ureia na saliva e no sangue.	Correlação entre ureia sanguínea e salivar e aumento da ureia sanguínea e salivar nos grupos H e T em relação ao grupo C.	Ureia sanguínea: 30-40mg/dl; Ureia salivar: 12-70mg/dl (%). As concentrações médias de ureia salivar e sanguínea no grupo controle foram: 33,7 (DP=7,9) e 30 (DP=7,6). BUN e SUN no grupo controle foram, respectivamente: 14,2 (DP=3,5) e 15,7 (DP=3,7). Grupo H: ureia sanguínea variou de 18 - 145 mg/dl ureia salivar de 30-179 mg/dl (%). BUN e SUN variaram de 8,4 -79,4 e 15,8 a 83,6, respectivamente. Grupo T: ureia sanguínea: 38-85 mg/dl; ureia salivar: 31 - 120mg/dl(%). BUN e SUN: 13,4 -35 e 14,5-56,1, respectivamente.
KELES et al, 2010.	Coleta de sangue venoso e de saliva total não estimulada durante 5 minutos. Os parâmetros bioquímicos na saliva não foram avaliados. Método padronizado (não informado) para as análises bioquímicas no sangue.	O nível médio de BUN sérico foi menor e o fluxo salivar maior ao final de 3 meses de terapia de DP do que no início da terapia de DP.	Os níveis médios de BUN, creatinina sérica e taxas de fluxo salivar antes da terapia de DP foram 91,24 ± 31,28 mg/dL (32,85 ± 11,26 mmol/l), 7,40 ± 1,79 mg/dL (654,16 ± 158,24 µmol/L) e 0,26 mL /minuto, respectivamente. Após 3 meses de terapia de DP, os níveis médios de BUN, creatinina sérica e taxa de fluxo salivar foram 46,05 ± 13,30 mg/dL (16,58 ± 4,79 mmol/L), 6,24 ± 2,10 mg/dL (551,62 ± 185,64 µmol/L), e 0,34 mL/minuto, respectivamente. Em

---

			comparação com os níveis basais, houve diminuição estatisticamente significativa dos níveis de ureia e creatinina sérica e aumento da taxa de fluxo salivar ( $p < 0,05$ )
ABDULLA, AL-KOTANY & MAHDI, 2012	Coleta de sangue venoso e centrifugação para obtenção de soro. Coleta de saliva total não estimulada, antes da diálise, entre 8 e 10:30 da manhã. Cálcio, fósforo, ureia e creatinina salivar e sanguínea foram determinados usando espectrofotômetro ultravioleta. O pH salivar por pHmetro; A capacidade tampão da saliva pelo método de Ericsson's (método clássico); A taxa de fluxo salivar foi determinada dividindo o volume de coletado saliva (ml) pelo tempo (min).	Todos os biomarcadores séricos e salivares (cálcio, fósforo, uréia e creatinina) estavam significativamente alterados em pacientes em hemodiálise (cálcio sérico diminuiu enquanto os outros aumentaram). Também o pH salivar e a capacidade tampão aumentaram significativamente nesses pacientes.	Valores médios de cálcio, fosfato, ureia e creatinina: a) salivar: 1,77; 12,23; 133,6 e 1,07, respectivamente. b) sérica: 7,56; 6,53; 156,75 e 6,58. Cut-off: 0,1 ml/min para hipofunção das glândulas salivares.
ANURADHA et al., 2015.	Coleta de saliva total não estimulada de todos os indivíduos antes da hemodiálise (ou seja, antes das 8h). pH testado com tiras de papel. Cálcio e fósforo salivar: colorimetria de ponto final	Diminuição do fluxo salivar em 24 pacientes em hemodiálise do grupo controle. Houve diferença significativa entre pacientes saudáveis e pré-hemodiálise nos níveis salivares de sódio, potássio, cálcio, fósforo, uréia e a diferença foi insignificante em relação aos níveis de bicarbonato.	O fluxo salivar médio no controlee sujeitos do estudo foi de 0,68 e 0,41, respectivamente. Houve uma diferença significativa entre saudáveis e pré-hemodiálise em sódio salivar ( $13,3 \pm 8,7$ ; $34,2 \pm 19,2$ ), potássio ( $19,1 \pm 3,9$ ; $22,4 \pm 3,2$ ), cálcio ( $6,5 \pm 2,3$ ; $4,31 \pm 4,65$ ), fósforo ( $5,6 \pm 3,7$ ; $26 \pm 4,25$ ), ureianíveis ( $31,9 \pm 14,9$ ; $128,5 \pm 65,3$ ) e a diferença foi insignificante em

---

---

			relação ao nível de bicarbonato (50,3 ± 21;52,1 ± 26,8).
HONARMANI et al., 2017.	USFR foi realizada: o participante despejou saliva uma vez a cada 60 segundos por 5 minutos no tubo de coleta de saliva. A saliva foi descongelada para medir os parâmetros bioquímicos no estudo. O cálcio foi medido pelo método da O-cresolftaleína e a uréia pelo método da urease baseado nos protocolos da Pars Azmoon Co (Irã), e o pH por meio de um medidor de pH elétrico.	O nível médio de uréia salivar e o valor de pH no grupo de pacientes foram significativamente maiores em comparação com o grupo controle (p<0,05), mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao cálcio salivar.	Os níveis médios de uréia salivar foram diferentes nos dois grupos: 125,8±68,33 no grupo paciente e 41,22±16,35 mg/dl no grupo controle, o que indicou diferença significativa (p=0,0001). Além disso, o pH médio foi de 8,41±0,76 no grupo paciente e 7,01±0,31 no grupo controle, o que mostrou diferença significativa entre os dois grupos (p=0,042). Além disso, os níveis de cálcio medidos foram de 2,32±1,15 e 2,47±1,33 mg/dl nos grupos paciente e controle, respectivamente, o que mostrou não haver diferenças significativas entre os dois grupos nesse aspecto (p=0,206).
SALIM & DIAJIL, 2018.	Coleta de saliva total não estimulada entre 9-11 da manhã. A creatinina foi estimada em amostras de saliva pelo método colorimétrico. O nível de uréia salivar foi medido pelo analisador Roche - Cobas C 111 automaticamente.	O nível de creatinina e uréia foi maior em ambos os grupos de pacientes em relação aos controles, enquanto não houve diferença significativa entre os pacientes renais crônicos em hemodiálise e aqueles em tratamento conservador quanto ao nível de creatinina salivar e uréia.	Creatinina salivar (mg/dl): 0,85 (DP = 0,38); 0,87 (DP = 1,22) e 0,07 (DP = 0,08) nos grupos DRC (HD), DRC (tratamento conservador) e controle, respectivamente. Ureia salivar (mg/dl): 98,77 (DP=28,75); 108,18 (DP = 18,20) e 25,99 (DP = 6,94) nos grupos DRC (HD), DRC (tratamento conservador) e controle, respectivamente. Ureia sanguínea (mg/dl): 177 e 178,17; Creatinina sanguínea: 8,42 e 6,51.

---

MARINOSKI et al., 2019.	Os dados das análises laboratoriais de soro realizadas nas últimas 24 h foram obtidos dos registros médicos dos grupos PD e D. Coleta de saliva total não estimulada entre 8-10 a.m. O Clearance de creatinina (CrCl) foi calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault; pH: tiras de papel; Ureia e creatinina: espectrofotometria convencional, testes cinéticos de UV e enzimáticos, respectivamente. Os níveis de proteína total foram também estimados para normalizar a ureia salivar e a concentração de creatinina. Para tanto, o método do Biureto e o ensaio colorimétrico foram usados.	A CrCl média foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) em indivíduos com DRC com mucosa pálida, xerostomia, disgeusia e odor urêmico, em comparação com aqueles sem sintomas listados. Sujeitos com DP tiveram USFR significativamente diminuída e aumento do pH, da uréia e da creatinina em relação aos controles H ( $p < 0,05$ ). Houve correlação positiva moderadamente forte entre creatinina sérica e salivar em ambos os grupos PD ( $p < 0,05$ ) e HD ( $p < 0,05$ )	O valor normal da saliva total não estimulada secretada foi considerado como sendo $\geq 0,1$ mL/min. Os valores quantitativos médios e os desvios padrões para os grupos DP, HD e H foram, respectivamente: USFR (mL/min): 0,21 (0,14); 0,30 (0,16); 0,51 (0,19); pH: 7,11 (0,57); 6,88 (0,22); 6,52 (0,49). Ureia (mmol/L): 18,75 (9,63); 18,53 (8,14); 4,65 (2,08); Ureia (mmol/g de proteína): 21,82 (16,13); 20,97 (12,53); 6,63 (2,75); Creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ): 38,32 (33,71); 74,48 (60,14); 4,60 (1,64); Creatinina ( $\mu\text{mol/g}$ de proteína): 44,89 (39,6); 83 (69,75); 7,07 (3,88); Proteína total: 1(0,74); 1,16 (0,68); 0,75 (0,36). $P < 0,001$
-------------------------	--	--	---

**Tabela 2.** Características dos estudos elegíveis (amostra(s) utilizada(s); desfecho(s) e tamanho do efeito).

### Avaliação de risco de viés

A síntese qualitativa dos estudos elegíveis (Tabela 3), realizada com o QUADAS-2 mostrou um estudo classificado como de baixa, quatro de moderada e dois de alta qualidade metodológica. Em relação aos possíveis vieses de seleção, a questão 1 (Q.1) foi considerada incerta em todos os estudos porque nenhum deles explicitou se a seleção dos pacientes foi feita consecutivamente ou randomicamente. Apenas o estudo de Keles et al recebeu resposta positiva na Q.2 porque não utilizou um grupo controle e, na Q.3, todos os artigos receberam “sim” pois evitaram exclusões inadequadas (KELES et al., 2010).

O QUADAS-2 também apresenta questões de viés relacionada aos testes de índice e de referência (padrão ouro). Dos sete estudos elegíveis, apenas quatro avaliaram a saliva e o sangue, e os dois métodos de diagnóstico puderam ser comparados. Dois artigos utilizaram somente a saliva e, por isso, algumas questões (Q.6; Q.7; Q.8 e Q.9) receberam o termo “NA” (não se aplica), e um artigo

avaliou somente o sangue dos pacientes com DRC e manifestações orais, recebendo NA em algumas questões também (Q.4 e Q.8).

<b>Autores</b>	<b>Q.1</b>	<b>Q.2</b>	<b>Q.3</b>	<b>Q.4</b>	<b>Q.5</b>	<b>Q.6</b>	<b>Q.7</b>	<b>Q.8</b>	<b>Q.9</b>	<b>Q.10</b>	<b>Pontuação/viés</b>
NANDAN et al., 2005. Índia	I	Não	Sim	I	Sim	Sim	I	Sim	Sim	Sim	6/moderado
KELES et al. 2010. Turquia	I	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	7/baixo
ABDULLA, AL-KOTANY & MAHDI, 2012. Iraque	I	Não	Sim	I	Não	Sim	I	Sim	Sim	Sim	5/moderado
ANURADHA et al., 2015. Índia	I	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	NA	Sim	4/alto
HONARMAND et al., 2017. Irã	I	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	NA	Sim	5/moderado
SALIM & DIAJIL, 2018. Iraque	I	Não	Sim	I	Não	Sim	I	Sim	Sim	Sim	5/moderado
MARINOSKI et al., 2019. Sérvia	I	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	NA	Sim	4/alto

**Tabela 3:** Avaliação da qualidade dos estudos e do risco de viés.

## DISCUSSÃO

As manifestações orais decorrentes da DRC podem estar acompanhadas de alterações em parâmetros laboratoriais na saliva e/ou no sangue. Conseqüentemente, como objeto de observação adicional desse estudo, foi também verificada a correlação positiva entre as concentrações de parâmetros laboratoriais entre amostras de soro e saliva.

As manifestações orais mais prevalentes, sugestivas de DRC, analisadas nos estudos elegíveis desta revisão sistemática foram: xerostomia, odor urêmico, disgeusia e clarificação das membranas mucosas. Destes 07 estudos elegíveis, cinco mostraram a presença de xerostomia, que foi uma das manifestações orais mais prevalentes.

A xerostomia também pode ocorrer por diversos fatores na DRC, tais como: redução do fluxo salivar secundária à atrofia, fibrose das glândulas salivares, uso de anti-hipertensivos, restrição líquida entre tratamentos de diálise e idade avançada. A dificuldade de higiene bucal em pacientes dialíticos pode ser também um dos fatores que acentuam, precipitam ou causam sensação de boca seca em indivíduos com DRC (AHMED et al., 2015).

Alterações na taxa de fluxo salivar e composição da saliva em pacientes urêmicos tem sido observadas e também contribuem para as alterações no sentido do paladar (disgeusia) e sugere-se que esses distúrbios do paladar também podem ser causados pelo uso de medicamentos e diminuição do número de papilas gustativas e explicada pelo efeito das toxinas urêmicas nos quimiorreceptores orais, pois se observou que a ureia salivar estava aumentada tanto no grupo PD quanto no HD (KAUSHIK et al., 2013).

O hálito/odor amoniacal foi outro sintoma oral prevalente nessa revisão e ocorre devido ao aumento da concentração de ureia na saliva de pacientes com DRC, e sua posterior quebra em amônia e seus produtos pela urease. Estes mesmos fenômenos têm sido observados na literatura. Um estudo descritivo realizado por Ali et al (2015) avaliou o estado de saúde bucal de 100 pacientes com DRC em diálise e foi relatado odor amoniacal em 45% (ALI et al., 2015). Já o estudo transversal realizado por Ahmed et al (2015), em 109 pacientes dialíticos em ESRD, encontraram uma prevalência de odor urêmico igual a 66,1 % (AHMED et al., 2015). No caso de pacientes pré-dialíticos, a prevalência de hálito urêmico é menor, conforme demonstrou o estudo realizado por Belazelkovska et al (2013) em pacientes com creatinina sérica  $<120\mu\text{mol/L}$  (1,35 mg/dl), no qual se observou uma prevalência de 26,6% (BELAZELKOVSKA et al., 2013). Em outro estudo desenvolvido por Chuang et al (2005) realizado em 128 pacientes urêmicos diabéticos e não diabéticos submetidos à hemodiálise, o odor urêmico foi o terceiro sintoma oral mais prevalente (CHUANG et al., 2014).

Outra manifestação oral frequentemente observada foi a clarificação das membranas mucosas ou “mucosa pálida”, relatada em cinco dos sete estudos. Tal condição é classicamente associada à consequência da anemia normocrômica/normocítica causada por deficiência na produção de eritropoietina e causas nutricionais como desnutrição por deficiência de ácido fólico. Até mesmo as complicações da hemodiálise podem contribuir para a anemia secundária a DRC (De ROSSI & GLICK, 1996).

A deposição de cálculo sobre a superfície dos dentes também pode ser uma manifestação oral frequente nos pacientes com DRC. O provável fator contribuinte para o seu aparecimento é o aumento nas concentrações salivares de ureia, fosfato e proteína. Tal fato poderia ser explicado pelo aumento nas quantidades de ureia na saliva, que inibe a liberação de aminoácidos livres, uma vez que a placa fica saturada com essa substância. Outros dois fatores que predispõem a formação de placa bacteriana são: a alcalinização da saliva provocada pela ureia e a diminuição do fluxo salivar (MARTINS et al., 2012). Em todos os estudos nos quais a concentração de ureia foi medida, se observou um aumento nos indivíduos portadores de DRC em comparação com os respectivos controles. Além disso, também se observou correlação entre as concentrações

de ureia no sangue e na saliva. Isto significa que elevadas concentrações sanguíneas dessa substância podem fazer com que esta molécula se distribua também por outros fluidos corporais, tais como: líquido gástrico, saliva e até mesmo no suor (DAHLBERG, SREEBNY & KING, 1967). As elevadas concentrações de ureia salivar encontradas nos estudos reforçam a capacidade diagnóstica da saliva e a necessidade de tratamento. Já os níveis de creatinina foram menores na saliva em comparação ao soro tanto nos pacientes quanto nos controles. Além disso, também se observou correlação positiva entre ureia e creatinina sérica e salivar. É possível que níveis elevados de creatinina e ureia na saliva possam ser uma via alternativa de excreção no estado de função renal comprometida (TUMA et al., 2022).

Outro parâmetro bioquímico útil no diagnóstico da DRC é o BUN, que avalia não somente a concentração de ureia no sangue, mas também dos produtos nitrogenados oriundos da sua decomposição. Tem sido relatado que quando o nível de BUN é superior a 55 mg/dL, os sintomas orais de DRC, como baixo fluxo salivar, lesões na mucosa oral e halitose, apresentam-se como mais graves. YAJAMANAM et al (2016), também realizaram um estudo no qual se observou que os níveis salivares de ureia e creatinina (além de outras substâncias), foram maiores nos pacientes comparados aos controles (YAJAMANAM et al., 2016).

Em relação ao cálcio no soro, a diminuição da sua concentração nos pacientes com DRC pode ser devido ao aumento do fósforo sérico, uma vez que existe uma relação indireta entre cálcio e fósforo séricos, na qual o aumento na concentração de qualquer um deles levará à diminuição do outro (SAVICA et al., 2008). Outra possível causa para diminuição do cálcio sérico pode ser os distúrbios na síntese de vitamina D devido à insuficiência renal, e isso se deve a falha do rim em sintetizar a forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) que é essencial para a absorção da vitamina D no intestino.

Foi observado que ambos os pacientes em HD e DRC apresentaram níveis de fosfato salivar significativamente mais elevados em comparação com indivíduos controles saudáveis. A hiperfosfatemia é um problema sério em pacientes com DRC, podendo causar calcificação cardiovascular, além de ser difícil de ser controlada. Os resultados do estudo em questão sugerem que o nível de fosfato salivar pode fornecer um marcador melhor do que o fosfato sérico para o início do tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com DRC e HD. Os resultados também podem oferecer um novo horizonte na terapia da hiperfosfatemia, estabelecendo medidas para se ligar ao fosfato salivar na boca e antes que a saliva seja deglutida. O aumento de fosfato pode ser devido à diminuição da capacidade dos rins de excretá-lo normalmente. O aumento da concentração de

fosfato na saliva nesses pacientes também pode contribuir parcialmente para o aumento da capacidade tampão da mesma.

A maioria dos estudos utilizou a taxa de fluxo salivar não estimulado e somente um utilizou saliva parotídea ou estimulada. Alterações no fluxo salivar em pacientes urêmicos foram relatadas em todos os estudos nos quais esse parâmetro foi avaliado nesta revisão sistemática e isso está de acordo com os achados da literatura (THORMAN et al., 2010).

A cistatina C tem sido preconizada e utilizada como um importante e confiável marcador da função renal em diferentes grupos estudados. As diretrizes 2022 *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* recomendam o uso de cistatina C para confirmar o diagnóstico de doença renal crônica (DRC) determinada pela taxa de filtração glomerular estimada baseada em creatinina (eGFR) e para estimar a função renal quando estimativas precisas de eGFR são necessárias para tomada de decisão clínica (CHEN et al., 2022). Em nenhum dos estudos selecionados nesta revisão sistemática foi identificada a utilização e avaliação da cistatina C ou novos biomarcadores sanguínea ou salivar, nem as possíveis correlações existentes em pacientes com DCR que apresentam manifestações orais. Alguns autores tem mostrado ao longo dos anos que os níveis dessa molécula pode estar aumentada em pacientes que apresentam periodontite (HENSKENS et al., 1993). Todavia estudos mais amplos, envolvendo grande número de indivíduos apresentando diferentes manifestações orais com DRC e as observações das correlações de cistatina C sanguínea e salivar ainda se fazem necessários.

## CONCLUSÃO

Este estudo auxiliou na de mostraçãõ de que a literatura tem revelado ao longo dos anos, que as principais alterações laboratoriais encontradas são aquelas descritas na rotina laboratorial, incluindo o aumento das concentrações sanguíneas de ureia, creatinina e fosfato e que essas alterações têm correlação com o aumento da concentração salivar desses analitos. Além disso, também tem sido evidenciado a diminuição concentrações de cálcio, e da taxa de fluxo salivar. Também foi observado que as concentrações dessas substâncias no sangue e na saliva estão diretamente correlacionadas com a TFG, bem como foi demonstrado a existência da correlação entre o aparecimento das manifestações orais e as alterações laboratoriais. Grandes oportunidades estão abertas para investigações no âmbito da identificação e utilização de novos biomarcadores, bem como para aplicação de novas abordagens metodológicas.



## Registro e protocolo

A presente revisão sistemática foi registrada no banco de dados PROSPERO (CRD42022250533) e foi conduzida em várias etapas, incluindo-se a definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos a partir da busca eletrônica e manual e avaliação da qualidade dos mesmos. A elaboração do artigo seguiu a declaração PRISMA (Updating Guidance for Reporting Systematic Reviews: Development of the PRISMA2020 Statement).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manley KJ. Saliva composition and upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. *Journal of renal care*. 2014; 40(3): 172-79.
2. Ruospo M, Palmer S, Craig J, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2):364-75.
3. Castro DS, Herculano ABS, Jardim ECG, Costa DC. Alterações bucais e o manejo odontológico dos pacientes com doença renal crônica. *Arch Health Invest*. 2017; 6(7):308-15.
4. Bajracharya, D. Estimation of salivary pH, buffering capacity, flow rate, caries prevalence and oral manifestation in chronic renal failure patients undergoing dialysis. *Journal of Chitwan Medical College*. 2020; 10 (32): 19- 24.
5. Rodrigues VP, Franco MM, Marques CP, de Carvalho RC, Leite SA, Pereira AL, et al. Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Archives of oral biology: an international journal*. 2016; 62: 58.
6. Rodrigues RP, Vieira WA, Siqueira WL, Blumenberg C, Bernardino IM, Cardoso SV et al. Saliva as an alternative to blood in the determination of uremic state in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020; 24(7):2203-17.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions:



- explanation and elaboration. 2009. *BMJ* 339: b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
8. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36. (doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009).
  9. Abdulla HI, Al-Kotany MY, Mahdi KA. Assessment of oral manifestations of patients with renal failure undergoing hemodialysis by serum and salivary biomarkers. *MDJ.* 2012; 9:118–129.
  10. Nandan RK, Sivapathasundharam B, Sivakumar G. Oral manifestations and analysis of salivary and blood urea levels of patients under going haemo dialysis and kidney transplant. *Indian J Dent Res.* 2005 Jul-Sep;16(3):77-82. PMID: 16454320.
  11. Keles M, Tozoglu U, Uyanik A, Eltas A, Bayindir YZ, Cetinkaya R et al. Does peritoneal dialysis affect halitosis in patients with end-stage renal disease? *Perit Dial Int.* 2011 Mar-Apr;31(2):168-72. doi: 10.3747/pdi.2009.00089. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20338971.
  12. 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. doi: 10.4103/0972-124X.154178. PMID: 26229271; PMCID: PMC4520115.
  13. Salim IK e Diajil AR. Oral findings, salivary creatinine and urea levels in CKD patients on hemodialysis and on conservative treatment. *J of Pharmac Sci and Res.* 2018. 10(12):3299-3304.
  14. Marinoski, J, Bokor-Bratic, M., Mitic, I., & Cankovic, M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *ARCH ORAL BIOL.* 2019. 102:205–211.
  15. Ahmed K, Mahmood M, Abdulaheam R and Ahmed S. Oral and Dental Findings in Patients with End Stage Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis in Sulaimani City. *J. Interdiscipl Med. Dent. Sci.* 2015. 3(182): 1-5.



16. Kaushik A, Reddy S, Umesh L, Devi B, Santana N, Rakesh N. Oral and salivary changes among renal patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study. *Indian journal of nephrology*. 2013. 23(2):125.
17. Ali U, Nagi A and Naseem N. Oral manifestations of chronic kidney disease. *Pakistan Oral & Dental Journal*. 2015. 1;35(3).
18. Belazelkovska, A, Popovska, M, Mirjana S, Goce B, Zlatanka, M et al . Oral changes in patients with chronic renal failure. *Romanian J of Oral Rehab*. 2015. 5 (1) 104-112.
19. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ & Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and non diabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2005. 99(6):689-695.
20. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J AmDent Assoc*. 1996. 127:211-9.
21. Martins C, Siqueira WL, Oliveira E, Nicolau J, Primo LG. Dental calculus formation in children and adolescents undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27:1961-1966.
22. Dahlberg WH, Sreebny LM, & King BR. Studies of parotid saliva and blood in hemodialysis patients. *J Appl Physiol*. 1967. 23 (1): 100-108.
23. Yajamanam N, Vinapamula KS, Sivakumar V, Bitla AR, Rao PS. Utility of saliva as a sample to assess renal function and estimated glomerular filtration rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016 Mar 1; 27(2):312.
24. Tuma M, Andrade NS, Antunes RCA, Cristelli MP, Pestana JOM, Gallottini M. Oral findings in kidney transplant children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*; 2022 Mar 22. PubMed ID: 35316550.
25. Savica V, Calo L, Santoro D, Monardo P, Granata A, Bellinghieri G. Salivary Phosphate Secretion in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2008. Jan; 18(1):87-90.
26. Thorman R, Lundahl J, Yucel-Lindberg T, & Hylander B. Inflammatory cytokines in saliva: Early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2010. 110(5):597–604.



27. Chen DC, Potok OA, Rifkin D, Estrella MM. Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360*. 2022 Aug 23;3(10):1807-1814. doi: 10.34067/KID.0003202022.
28. Henskens YM, Van der Velden U, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Cystatin C levels of whole saliva are increased in periodontal patients. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Sep 20;694:280-2. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18364.x.