

# Papel do óxido nítrico na doença periodontal

## *Role of nitric oxide in periodontal disease*

<sup>1</sup> João Carlos Moreira Jardim 

<sup>2</sup> Larissa Raiana Barbosa

<sup>2</sup> Mayara Aparecida Braga da Silva

<sup>3</sup> José Roberto Cortelli 

<sup>1</sup> Cirurgião dentista e professor adunto da disciplina de Periodontia do Centro Universitario de Valença.

<sup>2</sup> Graduada em odontologia pelo Centro Universitário de Valença-UNIFAA.

<sup>3</sup> Doutorado em Biologia Patologia Buco Dental pela Universidade Estadual de Campinas, Brasil. Coordenador de Pós-graduação em Odontologia da Universidade de Taubaté, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** A doença periodontal é uma patologia que acomete os tecidos de proteção e suporte dos dentes que, em estágios mais avançados, pode levar à perda óssea e do elemento dentário. Inicia-se com o acúmulo de placa dental e desequilíbrio das bactérias da cavidade oral. A progressão dessa resposta envolve alguns biomarcadores inflamatórios, dentre eles, o óxido nítrico, o qual pode ser considerado um importante sinalizador do estado inflamatório do tecido periodontal. **Objetivo:** Compreender aspectos relevantes na relação e modulação do óxido nítrico como adjuvante no tratamento da doença periodontal. **Metodologia:** Pesquisa nas bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, compreendendo artigos publicados em inglês ou português, nos anos de 2017 a 2021, resultou em 323 referências. **Resultados:** Após análise de títulos e resumos, foram excluídas 196 publicações, sendo selecionados 16 artigos de acordo com os critérios de elegibilidade. **Conclusão:** O óxido nítrico pode ser considerado um importante sinalizador do estado da doença, pois seus níveis de concentração se alteram de acordo com a progressão dela. Entretanto, quando muito elevado, pode ter efeito nocivo, contribuindo para a destruição do periodonto.

### Palavras-chave:

Óxido Nítrico. Doença Periodontal. Biomarcadores.

### ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal disease is a pathology that affects the protective and supporting tissues of the teeth that in more advanced stages can lead to bone and tooth loss. It starts with the accumulation of dental plaque and imbalance of bacteria in the oral cavity. The progression of this response involves some inflammatory biomarkers, including nitric oxide, which can be considered an important indicator of the inflammatory state of periodontal tissue. **Objective:** Understand relevant aspects in the relationship and modulation of nitric oxide as an adjuvant in the treatment of periodontal disease. **Methodology:** A search in LILACS, PubMed and SciELO databases comprising articles published in English or Portuguese, from 2017 to 2021 resulted in 323 references. **Results:** After analyzing titles and abstracts, 196 publications were excluded. 16 articles were selected according to the eligibility criteria. **Conclusion:** Nitric oxide can be considered an important indicator of the state of the disease, as its concentration levels change according to the progression of the disease. However, when too high, it can have a harmful effect, contributing to the destruction of the periodontium.

### Keywords:

Nitric Oxide. Periodontal Disease. Biomarkers.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) acomete os tecidos do periodonto que conferem proteção e suporte aos dentes na cavidade oral, afetando mais de 50% da população mundial com idade superior a 50 anos, ocasionando a gengivite, caracterizada pelo sangramento dos tecidos de proteção ou ainda evoluir para uma periodontite, afetando também os tecidos de suporte do dente (GUANILHO, 2017).

A DP constitui um problema de saúde pública, uma vez que muitos indivíduos são acometidos pela patologia. Trata-se de uma doença multifatorial crônica, de origem polimicrobiana e caráter infecto-inflamatório (SPEZZIA, 2020). Está intimamente relacionada à microbiota oral, sendo a periodontite crônica (PC) sua forma mais prevalente e comum em humanos. O surgimento de dentes decíduos e permanentes, relações patológicas e sistêmicas, questões genéticas e fatores ambientais mudam constantemente o microbioma da cavidade bucal (PIGNATELLI et al., 2020).

Wei et al. (2020) avaliaram que umas das razões para a grande incidência e progressão da DP é que, no estágio inicial, ela é silenciosa e sem sintomas óbvios. A doença se instala a partir de mudanças na distribuição bacteriana oral e tem como fatores de risco o avanço da idade e a composição da saliva.

Outros indicadores de risco comumente associados à DP envolvem características sociodemográficas, como sexo, raça e renda, além de aspectos comportamentais, como tabagismo, etilismo e cuidados pessoais, como também a correlação com várias comorbidades sistêmicas (TEIXEIRA et al., 2019; RÍOS e BONALS, 2018).

Diabetes, doenças cardiovasculares e artrite reumatoide são algumas das doenças que apresentam relação com a periodontite, enfatizando a importância de se estudar a dinâmica das bactérias orais para uma melhor compreensão da relação desses patógenos com a DP e possível interação com as doenças sistêmicas (WEI et al., 2020).

Descrita como doença infecciosa crônica, a periodontite está associada predominantemente às bactérias anaeróbias gram-negativas presentes no biofilme dentário (MIYATA, 2019). A doença evolui com acúmulo de placa dentária e um desequilíbrio da quantidade de bactérias benéficas e nocivas na cavidade bucal, fenômeno conhecido como disbiose bacteriana (MICHAUD et al., 2017).

Todavia, as bactérias representam apenas 20% da expressão da doença, sendo o maior componente para destruição tecidual a ativação da resposta imunoinflamatória do indivíduo. (MORO, VILLACORTA e HOLZHAUSEN, 2017). Quando essa resposta se dá de forma exacerbada, o processo protagoniza não só a destruição das bactérias, mas também dos tecidos circundantes que protegem e suportam os dentes (WANG; HUANG; HE, 2019).

Os efeitos da resposta inflamatória do organismo à agressão bacteriana levam à recessão gengival, à formação de bolsas periodontais, à perda de tecido conjuntivo e à destruição óssea alveolar, comprometendo os tecidos conjuntivo e ósseo de modo irreversível e culminando na perda do elemento (MICHAUD et al., 2017).

No tratamento da DP, busca-se retardar a inflamação e a progressão da doença, reduzindo a carga microbiana subgengival, através de intervenções mecânicas, como raspagem e alisamento radicular (RAR) e outras associações, como uso de medicamentos (DUARTE et al., 2018).

O tratamento periodontal foi por muito tempo voltado para remoção do agente etiológico, porém a permanência de cepas resistentes nos sítios e as descobertas a respeito da patogênese da DP impulsionaram a busca por terapias adjuvantes ao tratamento convencional que visam modular a resposta do hospedeiro, reduzindo os níveis de destruição tecidual (MORO; VILLACORTA; HOLZHAUSEN, 2017).

Na periodontite, a resposta da progressão inflamatória envolve uma ampla variedade de mediadores inflamatórios e imunológicos, dos quais o óxido nítrico (NO), citocinas e quimiocinas inflamatórias são responsáveis, entre outras funções, pela sinalização e migração de subpopulações de células leucocitárias em tecidos periodontais inflamados. (GIBERTONI et al., 2017).

O NO é um radical livre gasoso que desempenha papel em muitos processos fisiológicos e patológicos na imunorregulação, e, portanto, tem sido objeto de estudo bastante relacionado à etiopatogenia das DP (GUANILHO, 2017). Inorgânico e incolor com sete elétrons de nitrogênio e oito elétrons de oxigênio, é uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas existentes (FARIAS; LIMA; REZENDE, 2020).

Os mediadores da síntese de NO têm ganhado atenção devido a seu caráter multifuncional e à importância da sua homeostase para a fisiologia dos mamíferos. (PIGNATELLI, 2020). É um importante biomarcador no diagnóstico precoce de doenças e está sistematicamente relacionado aos eventos de regulação metabólica e cardiovascular, formação e reabsorção óssea, neurotransmissão e funções imunológicas (FARIAS; LIMA; REZENDE, 2020). Além de atuar na migração leucocitária, o NO influencia o tônus vascular, a permeabilidade microvascular e a atividade oxidante, contribuindo diretamente para a morte dos microrganismos (GIBERTONI et al., 2017).

A presença de NO nos tecidos periodontais contribui para a formação de outros mediadores, incluindo ciclooxigenase, responsável pela produção de prostaglandina E2 (PGE2) que medeia a dor e a inflamação (HASAN et al., 2019). Por mediar o processo de infecção, o NO é considerado um agente central da resposta do hospedeiro durante o estado inflamatório (SUN et al., 2020).

Normalmente, o NO é sintetizado endogenamente pela conversão do aminoácido L-arginina em L-citrulina através do óxido nítrico sintase (NOS), na presença de oxigênio (SCAREL-CAMINAGA, 2017). Possui três isoformas de NOS que recebem seus nomes de acordo com os tecidos que foram identificados: NOS neuronal (nNOS), NOS endotelial (eNOS) e NOS induzível (iNOS) (PIGNATELLI, 2020).

As isoformas dessa enzima são separadas em duas categorias: a NOS constitutiva (cNOS), na qual é expressa continuamente, e a NOS sintetizada induzível (iNOS). Desse modo, o nNOS e o eNOS entram no grupo da cNOS e estão relacionados com o nível de NO atuante na regulação da pressão arterial central, relaxamento do músculo liso e vasodilatação dos nervos periféricos, regulação do fluxo sanguíneo cerebral local e formação de memória. Já a expressão NO via iNOS, se dá em locais mais específicos, como queratinócitos basais da pele e células do ducto salivar em casos de atividade antimicrobiana, vasodilatação e dano tecidual (FARIAS; LIMA; REZENDE, 2020).

O iNOS é produzido por células imunocompetentes e participa na regulação de reações inflamatórias, sendo encontrado em quantidades maiores no periodonto inflamado (SUN et al., 2020). Nos macrófagos, também é encontrada a forma induzível de NOS, que é estimulada por citocinas a produzir altos níveis de NO, que podem se tornar tóxicos para bactérias, vírus e células tumorais (PIGNATELLI, 2020).

Uma vez que sua expressividade é quase exclusivamente sob estímulos inflamatórios, o aumento da concentração do NO na saliva pode ser utilizado como um indicador do estado inflamatório do periodonto (SCAREL-CAMINAGA et al., 2017).

No entanto, o NO possui alguns efeitos indesejáveis, quando presentes em níveis descontrolados e altos, atuando como uma molécula citotóxica contra os patógenos periodontais e contra as células circundantes, possivelmente levando à destruição do tecido periodontal (MORO; VILLACORTA; HOLZHAUSEN, 2017).

HASAN et al. (2019) realizaram estudos para analisar a ação do gel e enxaguatório de aspirina na concentração de 1%, em associação com raspagem e alisamento radicular em 3 grupos. Os resultados mostraram redução dos biomarcadores salivares de PGE 2, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e NO.

O presente artigo tem como objetivo apresentar, por meio de uma revisão integrativa, não só os aspectos relevantes à associação, mas também à modulação do NO como potencial adjuvante na terapia da doença periodontal.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por coleta de dados, por meio de levantamento bibliográfico e se qualifica como uma revisão integrativa.

Para o desenvolvimento do estudo, foram realizadas revisões na literatura em artigos que abordam o papel do óxido nítrico como biomarcador da doença periodontal, bem como a modulação da resposta inflamatória e o óxido nítrico como potencial adjuvante na terapia da doença. Para isso, foram utilizados artigos científicos coletados nas três seguintes bases de dados: LILACS, PubMed e SciELO, totalizados em 16 artigos.

Foram utilizados, para buscas dos artigos, os seguintes descritores: *Periodontal Disease*, *Periodontitis*, *Nitric Oxide*, *Inflammatory Process*. Todos os descritores foram associados entre si pelo operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e/ou inglês, artigos que retratam a temática e artigos publicados e indexados nas bases de dados a partir do ano de 2017. Após a leitura dos resumos, foram excluídos todos os artigos que não abordavam o papel do óxido nítrico na doença periodontal de forma relevante ao objetivo deste estudo. Seguiu-se, então, a leitura completa dos artigos pré-selecionados.

Tabela 1 - Chaves de busca e resultados em cada base de dados (de fevereiro de 2021 a agosto de 2021)

Base de dados	Chaves de busca	Total
LILACS	"Periodontal disease" AND "nitric oxide"	2
SciELO	"Periodontal disease" AND "nitric oxide"; "Inflammatory process" AND "nitric oxide"	5
PubMed	"Periodontal disease" AND "Nitric oxide"; "Inflammatory process" AND "Periodontitis".	316
TOTAL		323

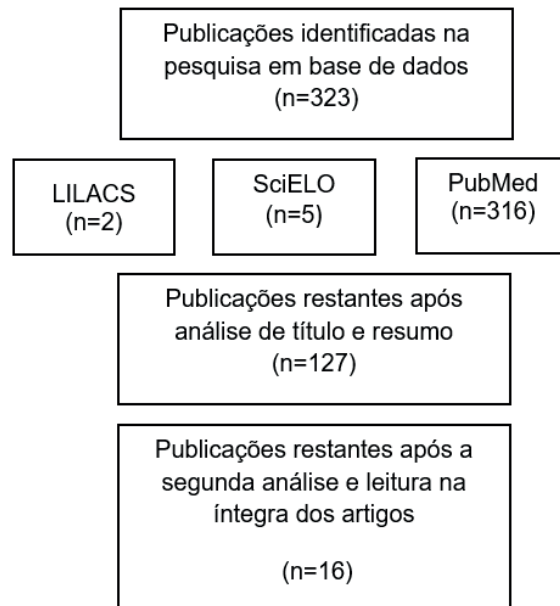
Fonte: autores

## 3 RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, compreendendo artigos publicados em inglês ou português, nos anos de 2017 a 2021, resultou em 323 referências. Após análise de títulos e resumos, foram excluídas 196 publicações. No total, 16 artigos foram analisados na íntegra, fazendo-se a extração dos dados relevantes para esta revisão integrativa (Fluxograma 1).

Os principais artigos que corresponderam aos critérios de seleção foram organizados em ordem cronológica e alfabética na Tabela 2, junto dos dados utilizados para o entendimento das publicações pertinentes à temática.

Fluxograma 1 - Fluxograma de revisão integrativa sobre o papel do óxido nítrico na doença periodontal



Fonte: autores.

Tabela 2 - Resumo dos principais resultados da revisão integrativa

Título do artigo	Autores	Ano	Considerações/Temática
Evolução da Doença Periodontal: Resposta Imune e RANK / RANK L / OPG System	Gibertoni et al.	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevados níveis de óxido nítrico associados à doença periodontal.</li> <li>- Excesso de NO pode levar à destruição do tecido ósseo.</li> <li>- Concentração de NO como biomarcador da inflamação e indicador do estado da doença.</li> </ul>
Polimorfismos de óxido nítrico sintase induzível e níveis de óxido nítrico em indivíduos com Periodontite crônica	Scarel-Caminaga et al.	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento da concentração de NO salivar em pacientes com DP pode atuar com propriedades antibacterianas.</li> <li>- No entanto, níveis muito elevados de NO podem levar à destruição dos tecidos periodontais.</li> </ul>
Os efeitos da aspirina em gel e enxaguatório bucal nos níveis de saliva biomarcadores PGE 2, TNF- $\alpha$ e óxido nítrico em pacientes com doenças periodontais	Hasan et al.	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentração de NO salivar maior em pacientes com DP.</li> <li>- Gengivite e periodontite associadas ao aumento dos níveis de diferentes mediadores inflamatórios.</li> <li>- O NO protege o periodonto das bactérias que causam inflamação, porém, quando em excesso, pode resultar na destruição do tecido periodontal.</li> </ul>
Mecanismo e papel da sinalização do óxido nítrico na periodontite.	Wang, Huang e He	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis de óxido nítrico presente na saliva como biomarcadores inflamatórios dos tecidos periodontais.</li> <li>- Ação de algumas citocinas induzem ao aumento de óxido nítrico, de acordo com a progressão da doença periodontal.</li> </ul>
Fisiopatologia do óxido nítrico no meio bucal e seu potencial biotecnológico para novos tratamentos orais: uma revisão da literatura	Farias, Lima e Rezende	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis elevados de óxido nítrico nos tecidos periodontais podem estar associados ao processo inflamatório, além de interferir na progressão da doença e contribuir para a perda óssea.</li> <li>- Redução dos níveis de óxido nítrico após as terapias periodontais, o que pode associar a diminuição ao controle da inflamação.</li> </ul>
Como a doença periodontal e a presença de bactérias orais redutoras de óxido nítrico podem afetar a pressão arterial	Pignatelli et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Correlação entre as bactérias redutoras de nitrato oral e a PA medida em indivíduos saudáveis e hipertensos.</li> <li>- A diminuição da produção ou atividade de NO, devido à disfunção endotelial, é responsável pela patogênese de muitas doenças cardiovasculares.</li> <li>- O "excesso" de NO<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub> da saliva, tanto de origem exógena quanto de origem endógena, é excretado na urina, evitando queda excessiva da PA.</li> <li>- O uso diário de enxaguatórios bucais com clorexidina, óleo essencial, cloreto de cetilpiridínio e escovação rotineira da língua pode afetar as concentrações orais de bactérias redutoras de óxido nítrico.</li> </ul>
A expressão da óxido nítrico sintase induzível na gengiva de ratos com periodontite e diabetes mellitus	Sun et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis de óxido nítrico no tecido gengival maior nos grupos com doença periodontal do que no grupo controle.</li> <li>- Óxido nítrico pode ser um regulador na progressão da DP promovida pelo diabetes.</li> </ul>

Fonte: autores.

Com base nos dados extraídos, os resultados mostraram associação entre os tecidos periodontais inflamados e o NO, como também que, de acordo com a progressão da doença, os níveis da concentração local de NO aumentam, podendo ser considerado um biomarcador inflamatório da DP, além de apresentar propriedades antimicrobianas em determinadas concentrações. Porém, em níveis muito elevados, pode ter efeito nocivo, levando até mesmo à destruição do periodonto e perda do elemento dentário. No entanto, com o controle da doença através das terapias periodontais, há redução de NO, o que pode estar relacionado ao controle da inflamação.

## 4 DISCUSSÃO

O periodonto, ou seja, os tecidos que protegem e sustentam os dentes são acometidos a partir do acúmulo do biofilme e bactérias aderidos à superfície dos dentes, o que estimula a resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro (GUANILHO, 2017; MICHAUD et al., 2017; SPEZZIA, 2020; WEI et al., 2020).

Michaud et al. (2017), assim como Wei et al. (2020), descreveram a importância do diagnóstico precoce e do tratamento oportuno para limitar a progressão da DP, uma vez que esse desequilíbrio imunológico influencia na qualidade de vida do paciente, pois pode culminar em danos irreversíveis, como a perda do elemento dentário.

Logo, o entendimento da patogênese da doença periodontal transcende os conhecimentos acerca do envolvimento das bactérias associadas ao biofilme supra e subgengival. Frente às agressões que os patógenos podem ocasionar ao periodonto, a participação do sistema imunológico representa um importante fator na progressão da doença (GIBERTONI et al., 2017; MICHAUD et al., 2017; MORO, VILLACORTA e HOLZHAUSEN, 2017; WANG, HUANG, HE, 2019).

De modo geral, a resposta inflamatória age significativamente na proteção do organismo de estímulos nocivos. Entretanto, em determinadas situações, essa resposta pode se exceder, não sendo mais benéfica ao indivíduo, pois passa a agir não só contra as bactérias, mas também contra as estruturas ao redor, podendo acarretar em complicações (MICHAUD et al., 2017; MORO, VILLACORTA, HOLZHAUSEN, 2017; WANG, HUANG, HE, 2019).

Em pacientes com doenças periodontais, os níveis de biomarcadores do processo inflamatório ficam aumentados na saliva, como é o caso do NO, que desempenha papel em muitos processos fisiológicos e patológicos na imunorregulação dos tecidos periodontais inflamados (GIBERTONI et al., 2017; GUANILHO, 2017; PIGNATELLI, 2020; SCAREL-CAMINAGA et al., 2017). Porém, apesar de, em concentrações elevadas, o NO se tornar tóxico para bactérias, vírus e células tumorais também pode vir a atuar como uma molécula citotóxica e agir contra as células circundantes, vindo a desencadear a destruição do tecido periodontal (FARIAS, LIMA, REZENDE, 2020; HASAN et al., 2019; MORO, VILLACORTA, HOLZHAUSEN, 2017; SCAREL-CAMINAGA et al., 2017; SUN et al., 2020; WANG, HUANG, HE, 2019).

Após resultados dos estudos, entende-se que o NO é um biomarcador da inflamação, podendo indicar o estado da patologia, pois, os níveis de concentração são alterados (SCAREL-CAMINAGA et al., 2017; WANG, HUANG, HE, 2019). Gibertoni et al. (2017) e Farias, Lima e Rezende (2020) confirmam esse dado, demonstrando resultados em que observaram níveis elevados de NO localmente em pacientes com doença periodontal. Além do mais, os níveis se elevam de acordo com a progressão da doença.

O NOS, na forma induzível, é produzido de maneira exacerbada em condições inflamatórias por células, como os macrófagos (WANG; HUANG; HE, 2019). Segundo Pignatelli et al. (2020) e Sun et al. (2020), a produção de NO em altos níveis se dá devido ao estímulo que essas células sofrem de citocinas, conseqüentemente, há o aumento da resposta inflamatória.

Ademais, em relação aos tratamentos, segundo Faria, Lima e Rezende (2020), o NO é um potencial biomarcador no diagnóstico precoce de doenças, na regulação da inflamação e na ação antibiofilme, podendo vir a substituir antibióticos, induzir a apoptose de células cancerosas e ter atividade oxidante. Gibetoni et al. (2017) e Pignatelli (2020) mencionam, ainda, a contribuição direta do NO na morte de microrganismos.

Após 2 meses de tratamento, como raspagem e alisamento radicular aliado à cirurgia, os tecidos periodontais mostraram uma diminuição nos níveis de NOS, apesar de ainda apresentarem expressão de iNOS.



Todavia, a diminuição pode estar associada à redução da inflamação. Contudo, os níveis de NO salivar se mantêm mais altos quando comparados a pacientes saudáveis. Já a não estabilização da expressão de NO, após a terapia, pode acarretar em um novo processo inflamatório e prejudicar o reparo dos tecidos (FARIAS; LIMAS; REZENDE, 2020).

Hasan et al. (2019) observaram, ainda, em seus estudos, que, 4 semanas após ao tratamento de raspagem e alisamento radicular associado ao uso de gel e enxaguatório com aspirina a 1%, os grupos que foram submetidos a essa associação mostraram redução do nível do NO, quando comparados ao grupo que recebeu somente terapia convencional, que pode ser relacionado à ação do anti-inflamatório.

## **5 CONCLUSÃO**

De acordo com a proposta deste estudo, decorrente de uma revisão integrativa, destaca-se que, perante aos achados, o NO se mostrou uma alternativa adjuvante nas terapias periodontais, visto que é um potencial sinalizador do processo inflamatório, podendo indicar o estado da doença de acordo com as concentrações locais, sendo necessário maior atenção à elevação desses níveis, pois, como observado nos estudos, o NO pode contribuir para a destruição do tecido, uma vez que induz o processo inflamatório. Como tratamento, a modulação da resposta do hospedeiro se mostrou relevante, já que possibilitaria o controle da concentração dos biomarcadores que desencadeiam a inflamação no periodonto. Outro fator observado foi que a concentração de NO salivar pode ser um indicador precoce da doença, uma vez que, nos estágios iniciais, a DP é silenciosa, possibilitando um melhor prognóstico. Compreende-se ainda que requer aprofundamento nos estudos acerca dos níveis de NO e os efeitos dele nos tecidos periodontais após o tratamento, a fim de melhorar as evidências quanto às consequências das concentrações se manterem altas ou não.



## REFERÊNCIAS

- DUARTE, M. E. T.; CAVALCANTE, F. R. F.; ROQUE, C. G. R.; GUIMARÃES, M. V. Os Benefícios da Terapia Fotodinâmica no Tratamento das Doenças Periodontais – Revisão de Literatura. **Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica**, vol. 4, nº. 1, 2018. Disponível em: <https://publicacoesacademicas.unicatolicacapixaba.edu.br>. Acesso em: 20 abr. 2021.
- FARIAS J.O., LIMA S.M.F., REZENDE T.M.B. Fisiopatologia do óxido nítrico no ambiente oral e seu potencial biotecnológico para novos tratamentos orais: uma revisão bibliográfica. **Clin Oral Investi**, vol.24, nº 12, p. 4197-4212, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33057827/>. Acesso em: 19 maio 2021.
- GIBERTONI, F., SOMMER, M. E. L., ESQUISATTO, M. A. M., AMARAL, M. E. C. D., OLIVEIRA, C. A. D., ANDRADE, T. A. M. D., MENDONÇA F.A.S. SAMTAMARIA-Jr M. e FELONATO, M. Evolution of periodontal disease: immune response and RANK/RANKL/OPG system. **Brazilian dental journal**, vol,28 nº6, p. 679-687, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/4Ytdk8hDsZtrjD3sDjdGVP/?lang=en>. Acesso em: 19 maio 2021.
- GUANILHO, M. M. P. **O óxido nítrico e a doença periodontal**. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/19990>. Acesso em: 16 maio 2021.
- HASAN, F., IKRAM, R., SIMJEE, S. U., IFTAKHAR, K., ASADULLAH, K., & USMAN, M. The effects of aspirin gel and mouthwash on levels of salivary biomarkers PGE2, TNF- $\alpha$  and nitric oxide in patients with periodontal diseases. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 32, n. 5, p. 2019-2023, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813866/>. Acesso em: 25 maio 2021.
- MICHAUD D.S., FU Z., SHI J., CHUNG M. Doença periodontal, perda de dente e risco de câncer. **Revisões epidemiológicas**, v. 39, n. 1, pág. 49-58, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449041/>. Acesso em: 20 maio 2021.
- MIYATA Y., OBATA Y., MOCHIZUKI Y., KITAMURA M., MITSUNARI K., MATSUO T., OHBA K., MUKAE H., NISHINO T., YOSHIMURA A., SAKAI H. Avaliação da ocorrência de doenças periodontais em pacientes atendidos em clínica odontológica de um centro universitário do sudoeste da Bahia. **International Journal of Molecular Sciences**. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3805>. Acesso em: 25 maio 2021.
- MORO, M. G.; VILLACORTA, C. J.; HOLZHAUSEN, M.. Moduladores da resposta do hospedeiro como adjuvantes no tratamento da doença periodontal. **Braz J Periodontol**. December, v. 27, n. 04, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-878465> Acesso em: 19 maio 2021.
- PIGNATELLI, P.; FABIETTI, G.; RICCI, A.; PIATTELLI, A.; CURIA, M. C. Como a doença periodontal e a presença de bactérias orais redutoras de óxido nítrico podem afetar a pressão arterial. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066082/>. Acesso em: 16 maio 2021.
- RÍOS M.C., BONALS A.P. Importância do manejo interdisciplinar de pacientes com doença periodontal e / ou artrite reumatóide. **Revista Estomatológica Herediana**, vol. 28, nº 2, p. 125 - 134, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1014015>. Acesso em: 19 maio 2021.
- SCAREL-CAMINAGA R.M., CERA F.F., PIGOSSI S.C., FINOTI L.S., KIM Y.J., VIANA A.C., SECOLIN R., MONTENEGRO M.F., TANUS-SANTOS J.E., ORRICO S.R.P., CIRELLI J.A. Polimorfismos de óxido nítrico sintase induzível e níveis de óxido nítrico em indivíduos com periodontite crônica. **International journal of molecular sciences**, v.18, nº6, p. 1128, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617311/>. Acesso em: 20 maio 2021.

SPEZZIA, S. Obesidade e doenças periodontais. **Braz J Periodontol**. March/June, vol. 30, nº. 03, 2020. Disponível em: [http://www.interativamix.com.br/SOBRAPE/arquivos/2020/marco\\_junho/REVPERIO %20 MARCH-JUN-2020%20-%20COMPLETO%20ALTA%20RESOLU%C3%87%C3%83O%20-%2006-10-2020-178-186.pdf](http://www.interativamix.com.br/SOBRAPE/arquivos/2020/marco_junho/REVPERIO%20MARCH-JUN-2020%20-%20COMPLETO%20ALTA%20RESOLU%C3%87%C3%83O%20-%2006-10-2020-178-186.pdf). Acesso em: 19 maio 2021.

SUN, S., ZHANG, D., WU, Y., YAN, L., LIU, J., PAN, C., e PAN, Y. The expression of inducible nitric oxide synthase in the gingiva of rats with periodontitis and diabetes mellitus. **Archives of oral biology**, vol 112., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114252/>. Acesso em: 19 maio 2021.

TEIXEIRA F.C.F., MARÍN-LEÓN L., GOMES E.P., PEDRÃO A.M.N., PEREIRA A.C., FRANCIS P.M.S.B. Perda de inserção periodontal e associações com indicadores de risco sociodemográficos e comportamentais. **Rev Odontol UNESP**. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rounesp/a/TbscnLXPWRFRC6VYtRgZ6m/?lang=pt>. Acesso em: 19 maio 2021.

WANG Y., HUANG X., HE F. Mecanismo e papel de sinalização de óxido nítrico em periodontite. **Experimental and therapeutic medicine**, vol. 18, nº. 5, p. 3929-3935, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31641379/>. Acesso em: 16 maio 2021.

WEI, Y. S., CHANG, Y. R., TSAI, Y. T., YANG, Y. T., WENG, S. H., TSENG, L. F., CHAN, H. L., HU A.T., LIAO E.C., CHEN H.Y., LIN G.Y., CHENG W.C. E CHAN H.L. The distribution of cultivable oral anaerobic microbiota identified by MALDI-TOF MS in healthy subjects and in patients with periodontal disease. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 192, p. 113647, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010501/>. Acesso em: 19 maio 2020.