



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA LARA FURLAN

**DOENÇA PERIODONTAL NA SÍNDROME METABÓLICA:
ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO**

Londrina
2022

ANA LARA FURLAN

**DOENÇA PERIODONTAL NA SÍNDROME METABÓLICA:
ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-dentista.

Orientador: Prof. Dr. Phileo Pinge Filho

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

F985d Furlan, Ana Lara .
Doença periodontal na síndrome metabólica : envolvimento do óxido nítrico / Ana Lara Furlan. - Londrina, 2022.
54 f. : il.

Orientador: Phileno Pinge Filho.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Óxido Nítrico - TCC. 2. Doenças Periodontais - TCC. 3. Síndrome metabólica - TCC. 4. Inflamação - TCC. I. Pinge Filho, Phileno. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU 616.31

ANA LARA FURLAN

**DOENÇA PERIODONTAL NA SÍNDROME METABÓLICA:
ENVOLVIMENTO DO ÓXIDO NÍTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-dentista.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Phileno Pinge Filho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Fabio Henrique Kwasniewski
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, _____ de _____ de _____.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e pela manifestação constante de Seu cuidado e amor.

Ao Prof. Dr. Phileno, que desempenha inquestionavelmente o papel de um grande mestre, o qual além de orientar e ensinar, também guia e inspira. Suas lições ao longo do tempo (mesmo que distante em razão da pandemia) incluíram compreensão, amizade e mais do que tudo, valor ao conhecimento. Obrigada por compartilhar o seu comigo.

Ao Prof. Dr. Fábio, quem me apresentou ao universo da imunologia, ainda no segundo ano de faculdade e, fez maravilhar-me com ele. Obrigada por cooperar com este trabalho.

Aos colegas do laboratório de Imunologia Experimental, os quais tive o prazer de conhecer e conviver, obrigada pela atenção e carinho. Em especial ao meu veterano Lucas que, mesmo durante a loucura de seu mestrado, não hesitou em me ensinar, aconselhar e contribuir para este processo.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação acadêmica e colaboraram para que eu chegasse ao final dela melhor do que comecei.

À Hanny Kraft, minha dupla, amiga e confidente de toda jornada. Não haveria pessoa melhor para dividir minha rotina, tempo, materiais, medos, inseguranças, decepções, expectativas e conquistas... você é insubstituível e de longe o melhor presente que ganhei pelo caminho.

Aos meus amigos, Nathalia Coppi, Jaqueline Ferreira, Milena Soares, Eduardo Sabino e Gabriel Brito, por me apoiarem, aconselharem, incentivarem e corrigirem quando preciso. Sou feliz pelo destino ter nos unido e pela amizade que construímos a partir dele.

Aos meus pais, Reinaldo e Edmara, por sonharem comigo e não medirem esforços para construir cada degrau deste sonho. Todas as minhas vitórias carregam seus nomes.

Ao Italo, meu namorado e melhor amigo que há anos tem me encorajado, empoderado e amado. Estávamos juntos quando eu ainda não sonhava com esta realidade e permanecemos juntos até aqui. Obrigada pelo carinho, amizade, respeito e amor. Os fardos se tornaram mais leves na sua companhia.

Por fim, a todos que contribuíram, igualmente obrigada por me fazerem ser

melhor e mais forte e assim alcançar esta conquista.

“Não há uma pegada do meu caminho que
não passe pelo caminho do outro.”

Simone de Beauvoir

RESUMO

FURLAN, Ana Lara. **Doença periodontal na síndrome metabólica: envolvimento do óxido nítrico**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2022.

A doença periodontal tem sido associada à síndrome metabólica, esta representa alto risco para diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Considerando a inflamação como denominador comum entre elas, estudos voltados para os mediadores inflamatórios envolvidos são fundamentais. O óxido nítrico é um radical livre atuante em processos fisiológicos e protagoniza os principais mecanismos patológicos da periodontite e síndrome metabólica. Para discutir estas doenças e analisar o envolvimento do óxido nítrico nas duas condições patológicas em situação de simultaneidade, realizou-se uma revisão integrativa da literatura mediante artigos publicados a partir de 2002, nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico. O óxido nítrico sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial constitutiva controla o tônus vascular, pressão arterial, permeabilidade do endotélio e adesão plaquetária e de neutrófilos, responsáveis pelo efeito protetor no sistema cardiovascular. O prejuízo na produção da molécula por disfunção endotelial está relacionado à hipertensão, diabetes, resistência insulínica e aterosclerose observadas na síndrome. Contrariamente, a óxido nítrico sintase induzível sintetiza o radical sob a influência de citocinas inflamatórias e lipopolissacarídeos bacterianos, desempenhando papel antimicrobiano na imunidade inata, embora altos níveis represente toxicidade e destruição tecidual no hospedeiro, como na periodontite. A superexpressão dessa isoforma foi descrita na síndrome metabólica, especialmente na obesidade e resistência insulínica. A atividade da sintase endotelial também parece estar comprometida na periodontite. Embora a maioria dos estudos sugiram oposição dos níveis totais do óxido nítrico entre as duas condições, ambas partilham da mesma característica: a expressão desregulada das enzimas sintases endotelial e induzível. De fato, as atividades descontroladas das enzimas e os níveis inconstantes de óxido nítrico parecem ser o aspecto mais relevante fisiologicamente para associação entre a doença periodontal e síndrome metabólica.

Palavras-chave: Óxido Nítrico; Doenças Periodontais; Periodontite; Síndrome Metabólica; Inflamação.

ABSTRACT

FURLAN, Ana Lara. **Periodontal disease in metabolic syndrome**: involvement of nitric oxide. 2022. Course Conclusion Paper - State University of Londrina, Londrina. 2022.

Periodontal disease has been associated with metabolic syndrome, which represents a high risk for diabetes mellitus and cardiovascular disease. Considering inflammation as a common denominator among them, studies focused on the inflammatory mediators involved are essential. Nitric oxide is a free radical active in physiological processes and plays a leading role in the main pathological mechanisms of periodontitis and metabolic syndrome. To discuss these diseases and analyze the involvement of nitric oxide in the two pathological conditions in a situation of simultaneity, an integrative literature review was carried out through articles published since 2002, in the Pubmed and Google Scholar databases. The nitric oxide synthesized by the constitutive endothelial nitric oxide synthase enzyme controls vascular tone, blood pressure, endothelium permeability and platelet and neutrophil adhesion, responsible for the protective effect on the cardiovascular system. Impairment in the production of the molecule by endothelial dysfunction is related to hypertension, diabetes, insulin resistance and atherosclerosis observed in the syndrome. In contrast, inducible nitric oxide synthase synthesizes the radical under the influence of inflammatory cytokines and bacterial lipopolysaccharides, playing an antimicrobial role in innate immunity, although high levels represent toxicity and tissue destruction in the host, as in periodontitis. Overexpression of this isoform has been described in metabolic syndrome, especially obesity and insulin resistance. Endothelial synthase activity also appears to be compromised in periodontitis. Although most studies suggest opposition of total nitric oxide levels between the two conditions, both share the same characteristic: the deregulated expression of endothelial and inducible synthase enzymes. In fact, uncontrolled enzyme activities and erratic levels of nitric oxide seem to be the most physiologically relevant aspect for the association between periodontal disease and metabolic syndrome.

Key-words: Nitric oxide; Periodontal Diseases; Periodontitis; Metabolic syndrome; Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Produção enzimática de NO	18
Figura 2 – Produção de NO por iNOS.....	20
Figura 3 – Produção de NO por eNOS	21
Figura 4 – Adipocinas envolvidas nas difunções periféricas da SM	25
Figura 5 – Anatomia do periodonto saudável	33
Figura 6 – Gengivite	34
Figura 7 – Periodontite	35
Figura 8 – Cronicidade da DP	36
Figura 9 – Desenho esquemático do comprometimento da modulação de eNOS e iNOS na DP e SM.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach	Acetilcolina
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AGL	Ácido graxo livre
AP-1	Proteína ativadora-1
Apo-B	Apolipoproteína B
BH4	Tetra-hidrodiopterina
cGMP	Monofosfato Cíclico de Guanosina
COX-2	Ciclooxigenase 2
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribunucleico
DP	Doença Periodontal
EDHF	Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GLUT4	Transportador de glicose 4

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IFN- γ	Interferon gama
IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-18	Interleucina 18
IL-6	Interleucina 6
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
IRSs	Substratos dos receptores de insulina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOX-1	Receptor 1 de lipoproteína de baixa densidade oxidado
LPS	Lipopolissacarídeo
miR-155	Micro RNA 155
miR-21	Micro RNA 21
MMPs	Metaloproteinases de matriz
MO	Microorganismos
MP	Membrana plasmática
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NK-K β	Fator nuclear kappa B
NK	Natural Killer

NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
nNOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
NOX	NADPH oxidase
OPG	Osteoprotegerina
PAMPs	Padrões moleculares associados à patógenos
PK-G	Proteína Quinase G
PMNs	Polimorfonucleares
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
PS	Profundidade de sondagem
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
RI	Resistência insulínica
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
SM	Síndrome metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
TLR	Receptores tipo Toll
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	MATERIAIS E MÉTODOS	17
3	DESENVOLVIMENTO	17
3.1	ÓXIDO NÍTRICO.....	17
3.2	SÍNDROME METABÓLICA.....	22
3.2.1	Fisiopatologia da Síndrome Metabólica.....	24
3.2.2	Óxido Nítrico na Síndrome Metabólica.....	29
3.3	DOENÇA PERIODONTAL.....	33
3.3.1	Patogênese da Doença Periodontal.....	35
3.3.2	Óxido Nítrico na Doença Periodontal.....	38
3.4	SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA PERIODONTAL X ÓXIDO NÍTRICO.....	41
4	CONCLUSÃO	46
5	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma inflamação crônica multifatorial que se desenvolve a partir do acúmulo de biofilme sobre a superfície dentária causando inflamação do periodonto de proteção: a gengiva. Na ausência da sua resolução, o processo inflamatório estende-se ao periodonto de suporte, composto pelo osso alveolar, ligamento periodontal e cemento radicular, levando à destruição progressiva dos tecidos periodontais em organismos suscetíveis (CARRANZA et al., 2007).

Segundo os últimos relatórios do “SB Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde Bucal”, o percentual de adultos na faixa de 35 a 44 anos com problemas periodontais passou de 78% em 2003 para 83% em 2010, demonstrando um aumento da doença nessa população (BRASIL, Ministério da Saúde, 2004, 2012). Apesar da progressão evitável, a periodontite grave foi a 11ª condição mais prevalente no mundo, de acordo com a Carga Global de Morbidade (Global Burden of Disease Study) em 2016 (GBD 2017) e sua prevalência global aumenta com a idade, desde os adolescentes até a população de adultos e de idosos (NAZIR et al., 2020).

As consequências mais comuns da periodontite são reabsorção do osso alveolar, perda de inserção, consequente mobilidade e, por fim, perda dental (CARRANZA et al., 2007). Entretanto, seus efeitos deletérios não são limitados à cavidade oral, mas impactam na saúde geral do indivíduo. A DP pode interferir em diversas condições sistêmicas como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica e síndrome metabólica (JEPSEN; SUVAN; DESCHNER, 2020; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; WU et al., 2020).

Assim como a periodontite, a síndrome metabólica (SM) é caracterizada como uma condição crônica não transmissível (WU et al., 2020). Consiste em um grupo de anormalidades metabólicas que incluem resistência à insulina, deslipidemia, hipertensão e obesidade abdominal, sendo esta, critério essencial da síndrome. A obesidade combinada às demais comorbidades, forma um complexo de fatores de alto risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo dois (DM2) e doenças cardiovasculares (DCVs) em indivíduos com a síndrome metabólica (GRANDL; WOLFRUM, 2018; JEPSEN; SUVAN; DESCHNER, 2020).

De acordo com os levantamentos da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), o

Brasil tem mais de 12 milhões de pessoas que sofrem de DM2. O índice aumentou de 6,2 em 2013 para 7,7% em 2019. Nesta última pesquisa, 8,4 milhões de pessoas de 18 anos ou mais tiveram diagnóstico de alguma doença cardiovascular, 2 milhões a mais se comparado aos resultados de 2013 (IBGE 2020. IBGE 2014). A tendência de crescimento se dá principalmente pelo aumento da obesidade na população. No Brasil, esta doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (VIGITEL BRASIL, 2019).

É relevante o aumento dessas condições assim como a prevalência da doença periodontal na população, visto que, recentemente tem sido estudada a associação entre SM e DP. Muitos estudos concordam e outros discordam da existência de uma inter-relação entre as duas doenças.

Um estudo de JARAMILLO, A, et al., constatou que houve maior prevalência da SM no grupo de pacientes com DP se comparado ao grupo controle (JARAMILLO et al., 2017). Outro estudo realizado por ANDRIANKAJA, OM, et al., averiguou que mulheres com um ou mais componentes da SM tinham mais chances de apresentar DP e que a obesidade foi o principal fator relacionado (ANDRIANKAJA et al., 2010). Muitos estudos na literatura sugerem associação significativa entre doença periodontal e síndrome metabólica (CAMPOS; COSTA; COTA, 2020; DAUDT et al., 2018; JEPSEN; SUVAN; DESCHNER, 2020). Em contrapartida, TIMONEN, P, et al., demonstraram em um modelo de estudo transversal, que a SM esteve fracamente associada às doenças periodontais e cáries dentárias em uma população com idade entre 18 e 64 anos (TIMONEN et al., 2010). Todavia, a quantidade insuficiente de estudos longitudinais ainda impossibilita estabelecer a direção e a causalidade da associação entre síndrome metabólica e doença periodontal.

A plausibilidade biológica da associação entre as duas condições é de que a periodontite pode comprometer o estado geral de saúde do indivíduo, pois a invasão bacteriana resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias encontradas e dosadas não só nos fluidos gengivais, mas também no soro do paciente periodontal, tornando-o mais suscetível ao desenvolvimento de doenças sistêmicas crônicas inflamatórias, como a SM. Esta, por sua vez, pode exacerbar a inflamação local e a destruição tecidual pela secreção desregulada e alterada de mediadores inflamatórios oriundos do tecido adiposo obeso, que levam ao desenvolvimento de resistência à insulina e desequilíbrio no metabolismo celular (CAMPOS; COSTA; COTA, 2020; CECORO et al., 2020; DAUDT et al., 2018; FISCHER et al., 2020;

JEPSEN; SUVAN; DESCHNER, 2020).

Diante desse cenário inflamatório, um dos mediadores comuns envolvidos na periodontite e na síndrome metabólica é o óxido nítrico (NO) (LITVINOVA et al., 2015; WANG; HUANG; HE, 2019). O NO é uma molécula gasosa e um radical livre que atua na sinalização de diversos processos fisiológicos do organismo e sua produção enzimática é mediada por três isoformas de óxido nítrico sintases (NOS). A sintase endotelial (eNOS) e neuronal (nNOS) possuem ação constitutiva, ao contrário da isoforma induzível (iNOS), expressa como resultado de uma resposta inflamatória à infecção ou dano tecidual (DIAS; NEGRÃO; KRIEGER, 2011; GUZIK; KORBUT; ADEMEK-GUZIK, 2003).

Na periodontite, o NO atua como um dos principais fatores inflamatórios da doença e o aumento de seus níveis é atribuído à expressão exacerbada de iNOS por células do sistema imune, principalmente macrófagos. Na inflamação, o NO desempenha papel importante na eliminação de micro-organismos. Altas concentrações de NO levam ao aumento da permeabilidade vascular e inchaço das gengivas, causando vermelhidão, edema e maior índice de sangramento, característico da DP. A perda óssea alveolar é provavelmente causada pelo aumento da atividade osteoclástica induzida pela estimulação do NO. Altos níveis de iNOS foram encontrados nos vasos sanguíneos gengivais na periodontite (WANG; HUANG; HE, 2019).

De forma contrária, a disfunção endotelial presente na síndrome metabólica acarreta menor biodisponibilidade do NO por diminuição da expressão e ação da eNOS. Sabe-se que a eNOS desempenha um papel importante na função vasoprotetora, uma vez que seu produto é capaz de regular ações como vasorrelaxamento, inibição da ativação, agregação e adesão plaquetária, manutenção da pressão sanguínea basal, entre outras. Portanto, a escassez de eNOS e NO no organismo, resulta no desequilíbrio do tonus vascular, hipertensão e possíveis eventos trombóticos, que colaboram diretamente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DIAS; NEGRÃO; KRIEGER, 2011; GRANDL; WOLFRUM, 2018).

Entretanto, o aumento da expressão de iNOS parece contruibuir para os efeitos deletérios no sistema cardiovascular. A inibição de iNOS em camundongos tratados com dieta rica em gorduras, diminuiu a ocorrência de infartos (GHIMIRE et al., 2017).

A ideia de que o NO atua de maneira bidirecional, desperta o interesse para estudos direcionados à essa molécula. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo revisar conceitos importantes a respeito do NO, doença periodontal e síndrome metabólica, bem como analisar o envolvimento e influência da molécula na associação entre as duas condições crônicas inflamatórias, prevalentes na população brasileira e mundial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão integrativa da literatura foi construída mediante a análise de artigos publicados em português, inglês e espanhol; na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e publicados nos bancos de dados Pubmed e Google Acadêmico, de janeiro de 2002 à janeiro de 2021, que trouxessem como palavras-chave pelo menos um dos termos: “periodontitis”, “periodontal diseases”, “metabolic syndrome” e “nitric oxide”.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ÓXIDO NÍTRICO

O NO é um gás incolor em temperatura ambiente e configura uma molécula simples há anos estudada. É um mensageiro intercelular, que se difunde rapidamente através da água e das membranas e portanto, facilmente de uma célula para outra (BROWN, 2007; PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). Está presente em todos os vertebrados e tem sido implicado em vários mecanismos de regulação, desde vasodilatação até a neurotransmissão (CINELLI et al., 2020; PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). O NO também desempenha um importante papel no sistema imune para defesa inespecífica do hospedeiro, como um dos principais mediadores do processo inflamatório e da apoptose (CINELLI et al., 2020; KRÓL; KEPINSKA, 2020).

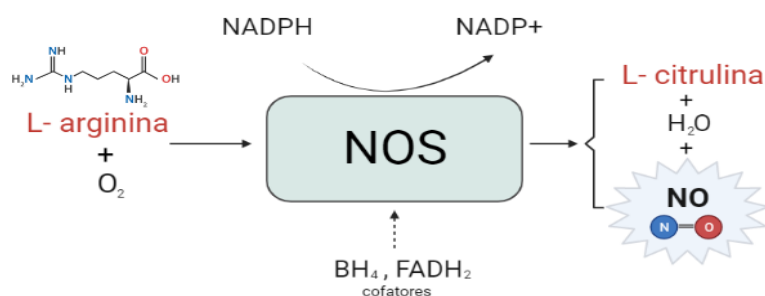
Há cerca de quatro décadas suas funções fisiológicas foram melhor estabelecidas. A grande quantidade de cGMP produzida pela guanilato ciclase dentro do músculo liso dos vasos sanguíneos, foi descoberta como um fator para relaxamento vascular e consequente aumento do fluxo sanguíneo. Entretanto, os

agentes responsáveis por aumentar a atividade enzimática não estavam definidos, embora os nitrovasodiladores sabidamente causassem esse aumento. Murad, em 1979, foi responsável por demonstrar que, assim como outros agentes oxidantes, o NO era capaz de ativar a guanilato ciclase. Logo no início dos anos 1980, Furchgott e Zawadzki demonstraram que o vasorrelaxamento do endotélio induzido por Ach dependia do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), por meio de estudos com aorta in vitro. O reconhecimento da molécula como um produto endógeno aconteceu em 1988, quando Palmer et al, demonstraram que o EDRF, na verdade, era o NO (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; PALMER; FERRIGE; MONCADA, 1987). Anos depois, Louis J. Ignarro forneceu evidências para essa identificação. Na mesma época, Stuehr e Nathan estabeleceram a produção de NO também por macrófagos (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007).

Apesar dos estudos sugerirem por muito tempo que, o NO era um produto unicamente pró-inflamatório e produzido por macrófagos, a literatura atual demonstra que o NO é produzido por diferentes tipos de células e geralmente, desempenha ação anti-inflamatória. Essa variedade de ações é explicada pelas respostas particulares de cada célula e na complexa química fisiológica e patológica que o NO pode se envolver (GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003).

A via biosintética L-arginina/óxido nítrico configura a principal fonte de produção de NO nas células de mamíferos e é catalisada por meio da ação de um grupo de enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS). A partir de um resíduo de nitrogênio do aminoácido L-arginina e na presença de oxigênio molecular e NADPH, as enzimas são capazes de oxidar o substrato à L-citrulina e então o NO é criado (KRÓL; KEPINSKA, 2020) (**figura 1**).

Figura 1 – Produção enzimática de NO. Na presença do substrato, oxigênio e cofatores, a NOS produz L-citrulina, H₂O e NO. O₂: oxigênio, NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina, NOS: óxido nítrico sintase, NO: óxido nítrico.



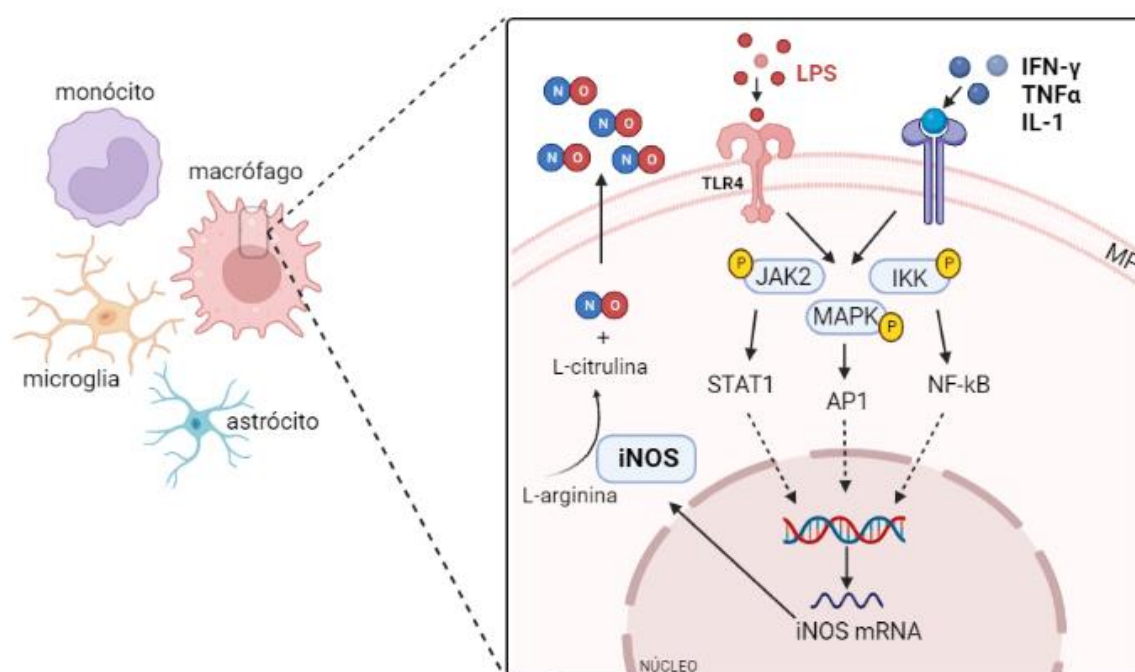
Fonte: próprio autor (2022)

O NO, como produto da reação, pode regular a expressão e atividade da enzima ao reagir com resíduos de aminoácidos e formar o grupo S-nitroso, que causa um feedback negativo, inibindo de maneira reversível a NOS, processo conhecido como S-nitrosilação. Porém, o maior fator limitante à produção de NO é a menor disponibilidade do substrato da reação, a L-arginina (CINELLI; DO; MILEY; SILVERMAN, 2020).

A primeira sintase clonada, a nNOS (NOS neuronal) é denominada também como NOS1 (PASCHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). É expressa constitutivamente no tecido nervoso e desempenha importante função para sinalização de (CINELLI et al., 2020). Por ser um gás solúvel, o NO atua em células adjacentes, paracrinamente e autocrinamente, sem necessidade de sinapse física, podendo inclusive, estar envolvido na formação da memória (TAHERI et al., 2020).

Isolada de macrófagos, o segundo clone de NOS foi denominada de NOS2 ou iNOS (NOS induzível) por ser facilmente induzida por citocinas pró-inflamatórias e lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) (PASCHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). Na fisiologia humana, o papel principal do NO produzido pela iNOS é eliminar ou suprimir patógenos. Ao contrário das outras isoformas, a iNOS não depende do aumento da concentração de cálcio intracelular, podendo ser completamente ativada em níveis normais de cálcio. Pode ser expressa na maioria das células nucleadas do corpo, especialmente nos macrófagos, monócitos, astrócitos e microglias (CINELLI et al., 2020). A presença de L-arginina e indução da enzima por IFN- γ , TNF- α , IL-1 e principalmente LPS, são suficientes para iniciar uma produção sustentada, aumentada e por vezes tóxica, de NO (GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003) (**figura 2**). Por ser facilmente difusível, o NO pode ter vários destinos, como por exemplo a combinação com superóxido para formação de peróxinitrito (ONOO⁻), um potente agente nitrosante e oxidante que danifica o DNA, oxida LDL, inibe respiração mitocondrial, entre outros efeitos (CINELLI et al., 2020; GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003). A curta meia-vida do ONOO⁻ proporciona maior efeito prejudicial aos invasores do que ao hospedeiro, evitando toxicidade sistêmica (CINELLI et al., 2020). Ainda assim, a produção excessiva por desregulação ou superexpressão da iNOS pode levar ao estresse nitrosativo, geração de espécies reativas de nitrogênio (RNS) e consequentes quadros patológicos, como a sepse (KRÓL; KEPINSKA, 2020).

Figura 2 – Produção de NO por iNOS. Produtos bacterianos e citocinas endógenas sensibilizam receptores de membrana presentes em células de defesa e fosforilam proteínas quinases, resultando na translocação nuclear de transdutores de sinal e ativadores de transcrição dos genes codificadores da enzima óxido nítrico sintase induzível. Na presença do substrato e dos cofatores necessários, ocorre a produção e liberação de NO para o exterior da célula, independente dos níveis intracelulares de cálcio. MP: membrana plasmática, LPS: lipopolissacarídeo, TLR4: receptor do tipo toll 4, IFN- γ : interferon gama, TNF- α : fator de necrose tumoral alfa, IL-1: interleucina 1, JAK2: proteína Janus quinase, MAPK: proteína MAP quinase, IKK: I κ B quinase, STAT1: transdutor de sinal e ativador de transcrição 1, AP-1: proteína ativadora 1, NF- κ B: fator nuclear kappa B, iNOS: óxido nítrico sintase induzível.

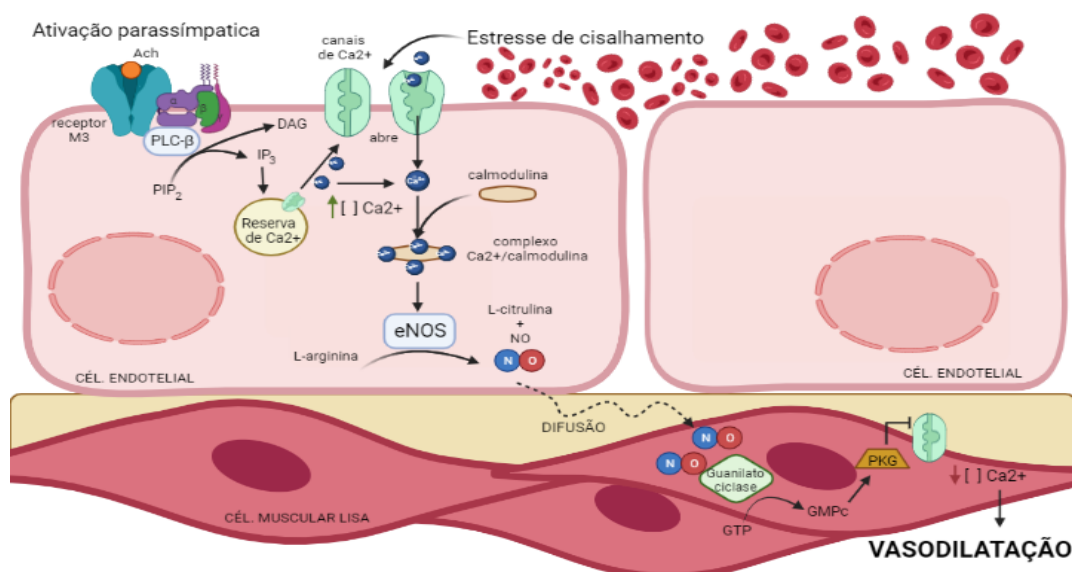


Fonte: próprio autor (2022)

Já a fonte primária de NO descoberta, foi a última a ser clonada. Conhecida como eNOS (NOS endotelial) ou NOS3, é expressa de maneira constitutiva e dependente da formação do complexo cálcio/clamodulina para sua ativação (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). É encontrada no endotélio vascular, a monocamada de células endoteliais que reveste a parede interna dos vasos sanguíneos e também em células do mesângio do corpúsculo renal (GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003). Produz níveis baixos de NO por segundos ou minutos, de forma semelhante à nNOS e contrária à iNOS, que produz a mesma molécula por horas até ser degradada (CINELLI et al., 2020). O NO constitutivo interage com citocromo p450, a própria NOS e íons da guanilato ciclase presentes no músculo liso, através de difusão. Essa última interação, aumenta a produção de

cGMP intracelular, ativando diversas proteínas quinases, por exemplo a PK-G, responsável pelo fechamento dos canais de cálcio e, portanto, diminuição da concentração de cálcio no interior da célula muscular, resultando em vasodilatação (GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003) (**figura 3**). Dessa forma, eNOS está associada ao controle do tônus vascular, pressão arterial e permeabilidade endotelial (DURÁN; BEUVE; SÁNCHEZ, 2013; WAJCHENBERG, 2002) além de mediar a adesão de leucócitos e plaquetas aos vasos (GUZIK; KORBUT; ADAMEK-GUZIK, 2003). É indiscutível que eNOSs reguladas e a presença de quantidades ideais de NO são responsáveis por um efeito protetor nos tecidos, especialmente no sistema cardiovascular (KRÓL; KEPINSKA, 2020). O prejuízo na produção de NO por uma disfunção do endotélio está relacionado à hipertensão arterial, diabetes mellitus, resistência insulínica e lesões ateroscleróticas, decorrentes da vasodilatação deficiente (WAJCHENBERG, 2002).

Figura 3 – Produção de NO por eNOS. No endotélio, Ach se liga ao receptor acoplado à Gq e ativa PLC-B, transformando PIP₂ em IP₃ e DAG. O IP₃ no retículo sarcoplasmático abre seus receptores que são canais de cálcio. O cálcio liberado promove abertura de mais canais e se liga à calmodulina, formando o complexo cálcio-calmodulina que ativa a eNOS. Na presença de arginina e cofatores, a eNOS produz NO e citrulina. Por difusão, NO no músculo liso ativa enzima guanilato ciclase, transformando GTP em GMPc, este ativa a PKG, resultando no fechamento de canais de cálcio das células musculares e vasodilatação. O estresse de cisalhamento também pode promover a abertura de canais de cálcio nas células endoteliais. Ach: acetilcolina, PLC-B: fosfolipase C beta, PIP₂: fosfatidil inositol bifosfato, IP₃: inositol trifosfato, DAG: diacilglicerol, eNOS: óxido nítrico sintase endotelial, NO: óxido nítrico, GTP: trifosfato de guanosina, GMPc: monofosfato cíclico de guanosina, PKG: proteína quinase G.



Fonte: próprio autor (2022)

O NO derivado da nNOS promove maior secreção de insulina e essa atividade é proporcional ao aumento dos níveis de glicose. A grande taxa de insulina secretada pela ação do NO sobre as glucoquinases, causa um efeito de feedback negativo e a secreção de insulina estimulada por glicose é inibida. Esse processo protege as células beta-pancreáticas. O NO portanto, aumenta e diminui as taxas de secreção insulínica, e esse equilíbrio é importante para manter os níveis de insulina adequados, evitando a resistência (GHEIBI; GHASEMI, 2020).

Apesar desse e muitos outros papéis fisiológicos, altos níveis de NO derivado da iNOS são capazes de paralisar a cadeia de transporte de elétrons presentes nas membranas mitocondriais, inibindo a secreção de insulina o que causa disfunção das células pancreáticas, hiperglicemia e diabetes (KRÓL; KEPINSKA, 2020). A superexpressão de iNOS pode inclusive levar à hipotensão e desordens cardiovasculares por choque induzido por citocinas, além disso, grandes quantidades dessa enzima foram encontradas no cérebro de pacientes com Alzheimer e animais com Doença de Parkinson, indicando um possível papel na disfunção neuronal, uma vez que o cérebro normal parece não expressar um nível alto de iNOS (HAAS et al., 2002; KOPPULA et al., 2012).

Em suma, o NO desempenha diversas funções no organismo, inclusive opostas, que dependem de uma série de fatores como homeostase tecidual, concentração da molécula e microambiente celular.

3.2 SÍNDROME METABÓLICA

Considerada uma epidemia global, a SM reflete um conjunto de anormalidades fisiológicas e bioquímicas tais como a deslipidemia, baixos níveis de HDL, pressão arterial elevada, obesidade central e resistência insulínica (RI), que resultam em um desequilíbrio metabólico e compõe um fator de risco direto para o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana, outras doenças ateroscleróticas como infarto agudo do miocárdio e DM2, sendo portanto uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Indivíduos afetados pela síndrome possuem o dobro do risco em desenvolver doenças cardiovasculares e cinco vezes mais chances de apresentarem DM2 se comparados às pessoas saudáveis (GUPTA; GUPTA, 2010; KASSI et al., 2011; ROCHLANI et al., 2017; XU et al., 2018).

Desde que Reaven, em 1998, descreveu como “Síndrome X” as inter-relações entre resistência à captação de glicose estimulada por insulina, hipertensão, DM2 e doenças cardiovasculares, a SM sofreu diversas modificações em suas definições e critérios para diagnóstico (CORNIER et al., 2008; XU et al., 2018). Um grupo de consultores de diabetes da OMS definiu SM em 1998 como a presença obrigatória de resistência à insulina além de outros dois fatores entre hiperlipidemia, hipertensão, obesidade ou microalbuminúria (ROCHLANI et al., 2017). O Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) retirou a microalbuminúria mas exigiu a hiperinsulinemia como um componente essencial da síndrome. O National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III em 2001, definiu um novo conjunto de critérios que incluíam circunferência da cintura, lipídios no sangue, pressão arterial e glicemia de jejum. Em 2005, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) desfez a exigência da OMS quanto a resistência à insulina e adotou a obesidade como pré-requisito para diagnosticar a SM, ao passo que a American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) negou a obesidade abdominal como fator necessário. Quatro anos depois, em consenso, a IDF e AHA/NHLBI atualizaram os conceitos e definiram que a obesidade abdominal não configura um componente obrigatório, mas a circunferência da cintura torna-se uma ferramenta útil para o diagnóstico. Atualmente, a presença de quaisquer três dos cinco achados anormais (glicemia alta, baixos níveis de HDL, altos níveis de triglicérides, grande circunferência da cintura ou corpo “em forma de maçã” e hipertensão) diagnostica um portador da síndrome (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2021; KASSI et al., 2011; XU et al., 2018).

Independente do critério utilizado, a prevalência da SM aumenta à medida que cresce a taxa de obesidade no mundo. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em 2017-2018, a prevalência de obesidade em adultos foi de 42,4% (HALES et al., 2020), uma taxa crescente se comparada aos 36% de 2011-2014 (OGDEN et al., 2015) e aos 39,8% de 2015-2016 (HALES et al., 2017). No Brasil, segundo dados da VIGITEL, em 2019 mais da metade da população estava acima do peso (VIGITEL BRASIL, 2019). Um estudo transversal analítico publicado em 2020, utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, incluindo exames laboratoriais coletados entre 2014 e 2015, revelou prevalência de SM em 38,4% da população brasileira (OLIVEIRA et al.,

2020).

A etiologia da SM pode envolver diversos mecanismos como resistência insulínica, inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção do tecido adiposo e fatores genéticos (XU et al., 2018). Os pacientes afetados normalmente são idosos, obesos, sedentários e com certo grau de resistência à insulina. Fatores como envelhecimento, hereditariedade, alteração da microbiota intestinal, estilo e hábitos de vida são importantes para o desenvolvimento da (GUPTA; GUPTA, 2010). Embora coexistam nessa condição, a obesidade e RI representam grande dúvida sobre desempenharem papel de causa ou consequência da SM, pois seus mecanismos fisiopatológicos são extremamente complexos e muito discutidos na literatura.

3.2.1 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

Apesar dos crescentes estudos a respeito da fisiopatologia da SM, muitos aspectos ainda permanecem desconhecidos. Os mecanismos patogênicos são complexos e não estão totalmente esclarecidos. Como o próprio termo síndrome subentende, uma causa específica para SM não é clara. A susceptibilidade e idade variável em indivíduos com perfil de risco comum, sugere que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos no desenvolvimento da doença. Estilos de vida com dietas excessivamente calóricas e falta de atividade física estão fortemente relacionados à SM. Ainda é muito debatido se os componentes da SM representam patologias distintas ou apenas manifestações de uma patogênese comum já que não foi elucidada a forma como se iniciam e se relacionam causalmente entre si (CORNIER et al., 2008; KASSI et al., 2011; MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; ROCHLANI et al., 2017).

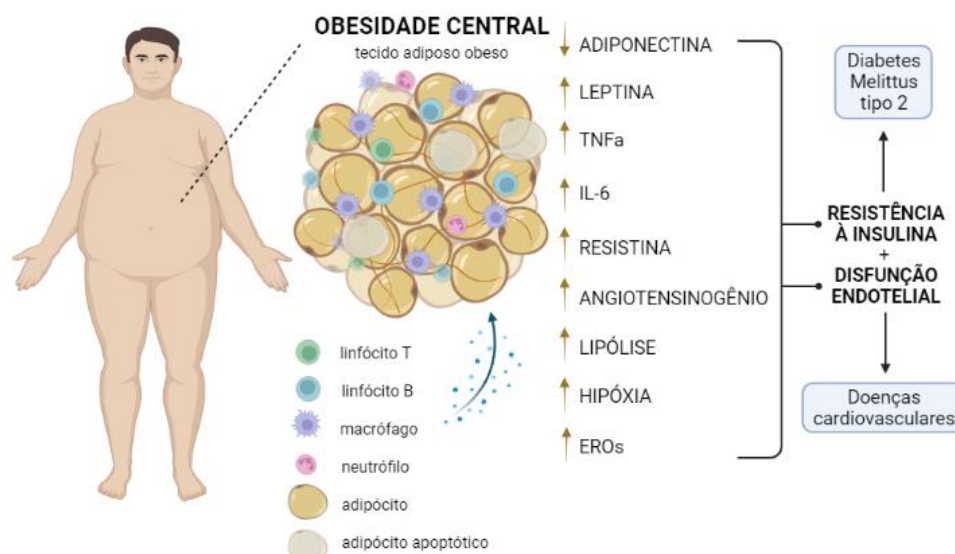
Embora a definição mais recente da National Cholesterol Education Program (NECP): Adult Treatment Panel III (ATP III), atribua o mesmo peso para qualquer componente da síndrome (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010), a adiposidade abdominal e a resistência à insulina parecem estar no centro da fisiopatologia da SM (CORNIER et al., 2008).

A obesidade central pode ser considerada um passo inicial, uma vez que o tecido adiposo visceral desempenha um papel importante na regulação da energia

por meio de sinais endócrinos, parácrinos e autócrinos ao secretar várias substâncias bioativas denominadas adipocitocinas (GUPTA; GUPTA, 2010; KASSI et al., 2011). Dentre estas, a leptina secretada pelos adipócitos sinaliza ao cérebro a saciedade e possui efeito benéfico no balanço energético, vascularização, sensibilização da insulina, homeostase da glicose e das células β pancreáticas. Conforme as células de gordura se expandem, essa secreção é aumentada e como resultado, a resistência à leptina é desenvolvida e mesmo altos níveis do hormônio não produzem saciedade nem os efeitos benéficos em indivíduos obesos (GUPTA; GUPTA, 2010; XU et al., 2018). Outro sensibilizador da insulina é a adiponectina que atua como antilipolítica, antiaterogênica e antiinflamatória e, sabidamente, têm seus níveis diminuídos na obesidade, predispondo indivíduos a desenvolver SM, RI, diabetes e doenças arteriais coronarianas (VOLP et al., 2008).

Contrariamente, o aumento da gordura visceral leva a superprodução de algumas adipocinas definidas como antagonistas da insulina, sendo elas TNF- α , IL-6 e resistina, que diminuem a ação da hormônio em órgãos-alvo como músculos e fígado. Além disso, angiotensinogênio (Agt), um precursor da angiotensina II é drasticamente expresso e sua produção estimula o SNS e eleva a pressão arterial. Essas adipocinas são responsáveis pelas disfunções periféricas da SM e influenciam na patogênese da DM2 e DCVs (GUPTA; GUPTA, 2010; ROCHLANI et al., 2017; XU et al., 2018) (**figura 4**).

Figura 4 – Adipocinas envolvidas nas disfunções periféricas da SM. O tecido adiposo obeso promove resistência à insulina e disfunção endotelial.



Fonte: próprio autor (2022)

A pretexto do papel causador da RI na doença, há muito tempo a SM também é conhecida como síndrome da resistência à insulina (EINHORN, 2003). Na normalidade, o aumento dos níveis de glicose no sangue estimula a liberação de insulina das células β pancreáticas e induz a captação da glicose pelos tecidos a fim de promoverem a glicólise ou armazená-la como glicogênio no fígado, músculos ou tecido adiposo. Como resultado, há supressão da gliconeogênese hepática e a glicemia volta aos níveis basais normais (XU et al., 2018).

O GLUT4 representa um importante transportador de glicose e está expresso no tecido muscular e adiposo. Por estimulação insulínica, é mobilizado do citosol para a MP e faz o transporte da glicose de fora para dentro da célula. Os mecanismos envolvidos na RI ainda não são completamente compreendidos, mas sabe-se que nesse cenário, a via de sinalização por fosforilação é prejudicada, o que culmina na menor expressão e disfunção da translocação de GLUT4, danificando o transporte da glicose. Além disso, o tecido adiposo extremamente sensível à glicocorticóides (cortisol, cortisona) estimula a glicose-6-fosfatase, esta promove maior liberação de glicose dos tecidos para o sangue e leva à hiperglicemia (GUPTA; GUPTA, 2010; ROCHLANI et al., 2017; XU et al., 2018).

Com o tempo, a hiperglicemia estimula a secreção exacerbada de insulina e neste estado crônico de hiperinsulinemia a fosforilação da serina/treonina promovem a degradação dos IRSs. A resistência à insulina piora e as células β pancreáticas tornam-se gradualmente estressadas, fatigadas e apoptóticas, até perderem completamente sua função (FERRARI, 2007; XU et al., 2018). Um estudo transversal de MALIN, S, et al com 70 pacientes obesos concluiu que a disfunção das células β estava altamente correlacionada com a gravidade da SM (MALIN et al., 2014).

Além de regular o metabolismo da glicose, a insulina também está envolvida no metabolismo dos lipídeos pois aumenta a lipogênese e inibe a lipólise (ROCHLANI et al., 2017). Em condições fisiológicas normais, a insulina aumenta a expressão gênica de diversas enzimas para bioprodução de triglicerídeos e de maneira equilibrada também reduz a síntese de triglicerídeos VLDL e de apolipoproteína B, graças à diminuição da lipólise e degradação intra-hepática da apo-B. Porém, no tecido adiposo maior e expandido presente na SM associado à RI, o processo de lipólise é acelerado, o fluxo de AGL é alto, e no fígado, a síntese e armazenamento de triglicerídeos são aumentados e o excesso é secretado como

VLDL no plasma. Como a drenagem venosa do tecido adiposo visceral está diretamente no sistema portal, o fígado é banhado por AGL e torna-se resistente à insulina (CORNIER et al., 2008; GUPTA; GUPTA, 2010; ROCHLANI et al., 2017).

O excesso de triglicerídeos e VLDL no sangue, diminui a secreção de HDL e causa alteração da viscosidade sanguínea o que favorece agregação plaquetária e formação de trombos. Partículas pequenas de LDL no lúmen vascular podem ser oxidadas e fagocitadas por macrófagos da parede arterial que originam células espumosas, estas que progressivamente levam a formação das placas de ateroma no processo de aterogênese (FERRARI, 2007).

Outra maneira pela qual o tecido adiposo contribui para a fisiopatologia da SM é através da liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Sob o acúmulo de gordura, os adipócitos secretam além de adipocinas, outras citocinas que atraem monócitos em circulação e os recrutam para o tecido, se diferenciando em macrófagos (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; XU et al., 2018). Estes, infiltrados no local, secretam proporcionalmente à expansão do tecido obeso, TNF- α , envolvido na fosforilação e inativação dos receptores de insulina. Além disso, a produção de IL-6 tanto por adipócitos quanto por células imunes atua no fígado, medula óssea e endotélio, levando ao aumento dos níveis de fibrinogênio e proteína C reativa, implicando em um estado pró-trombótico e outras disfunções periféricas relacionadas ao desenvolvimento da SM, DM2 e DCVs (CORNIER et al., 2008; ROCHLANI et al., 2017). A IL-18 mostrou-se inversamente proporcional à adiponectina na obesidade e desempenha um papel importante na cascata inflamatória ao induzir produção de TNF e IL-6. Ademais, IL-1 reduz a expressão de IRS-1 em nível transcricional e pós-transcricional, atuando em conjunto com outras citocinas no prejuízo à sinalização de insulina e portanto na progressão da RI e DM2 (CORNIER et al., 2008; MONTEIRO; AZEVEDO, 2010).

O processo inflamatório na SM não ocorre por infecção ou autoimunidade e portanto, não resulta em lesões teciduais consistentes. Como a dimensão da ativação inflamatória não é extrema, regularmente é conhecida como uma inflamação crônica sistêmica de baixo grau (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010). No entanto, a obesidade crônica acarreta em ativação contínua do sistema imune inato, inclusive pela presença já descrita de TLRs em adipócitos (MALIN et al., 2014; MONTEIRO; AZEVEDO, 2010). Além do papel na imunidade, os TLRs exercem participação na regulação do metabolismo por ativação de lipídeos específicos,

como os ácidos graxos derivados da dieta. A ativação de TLR2 e TLR4 por exemplo, resulta na síntese de TNF, IL-6 e quimiocinas. Por essa razão, é provável que estados hiperlipidêmicos culminem na ativação exacerbada desses receptores, ampliando a inflamação, o desenvolvimento e agravamento da SM (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010).

A hipertrofia de adipócitos, desregulação do metabolismo de lipídeos e carboidratos e a produção de mediadores envolvidos na obesidade e RI, podem levar à hipóxia local e ao aumento da demanda nas mitocôndrias. Além de produzirem essencialmente ATP, essas organelas são fontes importantes de espécies reativas de oxigênio (EROs), pois certa quantidade de elétrons de alta energia podem escapar do processo coordenado na CTE e reagir com oxigênio, formando radicais altamente reativos e capazes de danificarem proteínas, membranas, enzimas e DNA. Portanto, a disfunção mitocondrial pode levar à produção excessiva de EROs, lesão e morte celular (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; PRASUN, 2020). A produção exacerbada de EROs excede a habilidade antioxidante das células, danifica macromoléculas e afeta suas funções e viabilidade, este processo é conhecido como estresse oxidativo (PRASUN, 2020).

O estresse oxidativo ativa quinases (p38 MAPK e JNK) que interferem diretamente na sinalização da insulina. Induzido pela obesidade e eminente RI, também leva ao aumento das cascatas de sinalização dos processos que causam fibrose tecidual e aterogênese (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; ROCHLANI et al., 2017). As EROs desempenham efeitos deletérios que incluem oxidação do LDL, lesão endotelial, agregação de plaquetas e expressão de fatores de transcrição no endotélio e no músculo liso. Por meio da LOX-1 (proteína receptora que se liga, internaliza e degrada LDL oxidada) as EROs criam um ciclo vicioso de inflamação, dano ao endotélio e proliferação de fibroblastos (PRASUN, 2020; WLODARSKI et al., 2020).

Evidências sugerem que em conjunto com o estresse oxidativo e inflamatório, a disfunção endotelial mediada por NO desempenha um papel importante nos processos fisiopatológicos da DM2, HAS e DCVs e portanto, está diretamente envolvida no desfecho grave da SM (KASSI et al., 2011; ROCHLANI et al., 2017).

3.2.2 Óxido Nítrico na Síndrome Metabólica

Como discutido anteriormente, sob condições de bom funcionamento endotelial, a isoforma constitutiva eNOS sintetiza NO para manutenção do tônus vascular, vasorrelaxamento, aumento do fluxo sanguíneo regional e prevenção de gênese de doenças vasculares (TODA; OKAMURA, 2013; WLODARSKI et al., 2020). Além da formação do complexo cálcio/calmodulina, a ativação da enzima pode ocorrer por estresse de cisalhamento ou sinalização de insulina e, por uma série de mecanismos intracelulares não dependente de Ca^{2+} , sintetiza quantidades ideais de NO a partir de L-arginina (KRÓL; KEPINSKA, 2020; TODA; OKAMURA, 2013).

Entretanto, há uma correlação clara entre estados obesos e diabéticos e níveis reduzidos de NO, tendo sido bem relatado a baixa biodisponibilidade da molécula em humanos e animais sob condições de obesidade e síndrome metabólica (ATAWIA et al., 2019; GRANDL; WOLFRUM, 2018; TODA; OKAMURA, 2013). A dilatação dependente do endotélio induzida por insulina, em gordura humana isolada foi diminuída na obesidade e o relaxamento por sensibilização de receptores de Ach foi prejudicado em artérias de indivíduos obesos quando comparados com indivíduos magros (TODA; OKAMURA, 2013).

Caracterizada pelo declínio de NO e outros vasodilatadores somado ao desequilíbrio na produção de vasoconstritores, a disfunção endotelial é considerada o primeiro passo para aterogênese e está no curso inicial dos eventos que levam às DCVs nos seres humanos, principalmente HAS (HERMANN; FLAMMER; LÜSCHER, 2006; TODA; OKAMURA, 2013). Acredita-se que a disfunção endotelial não resulte simplesmente da diminuição da produção de NO pela eNOS, mas por vários mecanismos que contribuem para uma disponibilidade reduzida da molécula, como menor disponibilidade do substrato, maior degradação do produto, alteração na atividade e expressão enzimática e também na estabilidade da enzima (GRANDL; WOLFRUM, 2018; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

Apesar dos níveis de L-arginina não estarem significativamente alterados na obesidade em humanos, sua captação endotelial é prejudicada pela inflamação que está normalmente presente nos vasos sanguíneos de obesos. Além disso, a expressão e atividade da arginase parecem estar aumentadas na obesidade e, por competir pelo mesmo substrato (L-arginina) que a eNOS, promove diminuição da

produção de NO. O aumento da arginase pode ser atribuído à regulação positiva de sua expressão e/ou atividade por TNF- α (ATAWIA et al., 2019; GRANDL; WOLFRUM, 2018).

Fisiologicamente, a leptina induz vasodilatação estimulando a síntese de NO e EDHF, mas em condições patológicas tem se mostrado contribuinte para disfunção do endotélio e aterosclerose (TODA; OKAMURA, 2013). A administração de leptina exógena em concentrações patológicas diminuiu a vasodilatação dependente do endotélio (KNUDSON et al., 2008), comprovando que em situações de anormalidade, como na obesidade e na SM, o efeito dilatador dessa adipocina mediado por NO está prejudicado. Um estudo com células umbilicais humana, demonstrou que após 12 horas de exposição à leptina, apesar de aumentar a expressão de eNOS, aumentou também os níveis de superóxido e peróxinitrito, diminuindo a razão entre NO e este último, que sugere o desequilíbrio endotelial característico (KORDA et al., 2008).

Ainda, a atividade da NADPH oxidase (NOX) está relacionada positivamente com os níveis elevados de leptina em humanos obesos. A ativação da NOX perturba a função do endotélio e aumenta a degradação do NO (TODA; OKAMURA, 2013). A adiponectina está associada à função adequada da eNOS e ao impedimento da degradação de NO por meio da supressão da formação de superóxidos (ATAWIA et al., 2019), mas sabidamente tem seus níveis comprometidos e reduzidos na obesidade e SM (VOLP et al., 2008).

Um mecanismo primário pelo qual a disponibilidade de NO é reduzida no organismo é através da menor expressão da eNOS. A produção de NO mediada pela enzima é dependente da quantidade da mesma presente nas células e, em pacientes obesos, essa quantidade demonstrou estar reduzida tanto nos músculos quanto no tecido adiposo. A expressão de eNOS foi negativamente correlacionada com o miR-21 e mir-155, envolvidos principalmente no comprometimento do vasorrelaxamento dependente do endotélio por inflamação (GRANDL; WOLFRUM, 2018; WLODARSKI et al., 2020).

Além da influência dos microRNAs (WLODARSKI et al., 2020), o TNF- α que está aumentado na obesidade e implicado na RI e portanto na SM (FERRARI, 2007; VOLP et al., 2008), demonstrou contribuir para diminuição expressiva da eNOS. Porém, de forma aguda, o TNF regula positivamente a atividade enzimática da eNOS e a oposição entre efeito agudo versus crônico, parece sugerir que ao

detectar altos níveis de NO, ocorre a regulação negativa da eNOS e portanto menor produção de NO, por um processo de feedback negativo (SANSBURY; HILL, 2014).

Também é evidente que a atividade enzimática da eNOS é acometida na SM. Um fator que influi sobre a atividade da enzima é a inibição competitiva de substratos de ligação alternativos, sendo a dimetilarginina assimétrica (ADMA) um dos inibidores endógenos mais significativos. A ADMA circulante está aumentada em estados de diabetes, hipercolesterolemia e aterosclerose e o acúmulo da molécula pode promover aterogênese por meio da disfunção endotelial e perda importante de NO (ATAWIA et al., 2019; GRANDL; WOLFRUM, 2018). Um nível elevado de visfatina é encontrado durante a aterosclerose e está relacionado, além da diminuição de L-arginina, aos níveis aumentados de ADMA (ATAWIA et al., 2019).

A dieta rica em gordura mostrou regular positivamente a caveolina-1 que ao se ligar a eNOS, diminui sua atividade. Portanto, a produção deficiente de NO em condições de colesterol alto, provavelmente, ocorre devido ao aumento dessa interação caveolina-1/eNOS (GLIOZZI et al., 2019). A fosforilação de eNOS é crítica para produção de NO e está diminuída em camundongos alimentados com alto teor de gordura (SANSBURY; HILL, 2014).

O sítio de fosforilação da eNOS é regulado por Akt e estimulado pela insulina. A sinalização da insulina via Akt-eNOS, portanto, é importante para regulação do fluxo de sangue e disposição de nutrientes para os tecidos periféricos. Conseqüentemente, a RI mediada por ácidos graxos na SM basta para promover disfunção endotelial, diminuição da fosforilação da eNOS e biodisponibilidade de NO (SANSBURY; HILL, 2014a, 2014b).

A capacidade de produção de NO e formação de dímeros funcionais, depende de um acoplamento adequado da enzima regulado por cofatores, em especial, o cofator BH₄. A RI está associada à deficiência deste cofator e conseqüentemente na obesidade e diabetes há redução de BH₄ enquanto sua forma oxidada, BH₂, está aumentada. Esse cenário contribui para o desacoplamento da eNOS, resultando em produção de EROs ao invés de NO (SANSBURY; HILL, 2014; TODA; OKAMURA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015). O desacoplamento da eNOS é observado no endotélio de animais obesos com frequência (GRANDL; WOLFRUM, 2018).

Além da eNOS desacoplada, existem outras fontes de EROs no endotélio,

como a NOX e outras enzimas da cadeia respiratória mitocondrial (GRANDL; WOLFRUM, 2018). O superóxido (O_2^-) é o mais prejudicial pois reage rapidamente com o NO e gera peroxinitrito ($ONOO^-$). As EROs cumprem funções relevantes na vasculatura saudável, mas sua produção excessiva promove deficiência e danos oxidativos em vários estados de doença (GLIOZZI et al., 2019; GRANDL; WOLFRUM, 2018; SANSBURY; HILL, 2014). Na deslipidemia, a síntese excessiva de LDL leva a formação da LDL oxidada, resultante do estresse oxidativo, além disso, no curso da SM, obesidade, hipóxia, RI e HAS, as citocinas pró-inflamatórias e o desequilíbrio homeostático induzem certo nível de estresse oxidativo que não pode mais ser modulado pela resposta celular antioxidante, comprometendo a função enzimática da eNOS e formação de NO, às custas de uma geração exacerbada de EROs, dano celular e inevitável disfunção do endotélio. O desequilíbrio entre NO e EROs agrava os componentes da SM e seus desfechos clínicos (GRANDL; WOLFRUM, 2018; HERMANN; FLAMMER; LÜSCHER, 2006; WLODARSKI et al., 2020).

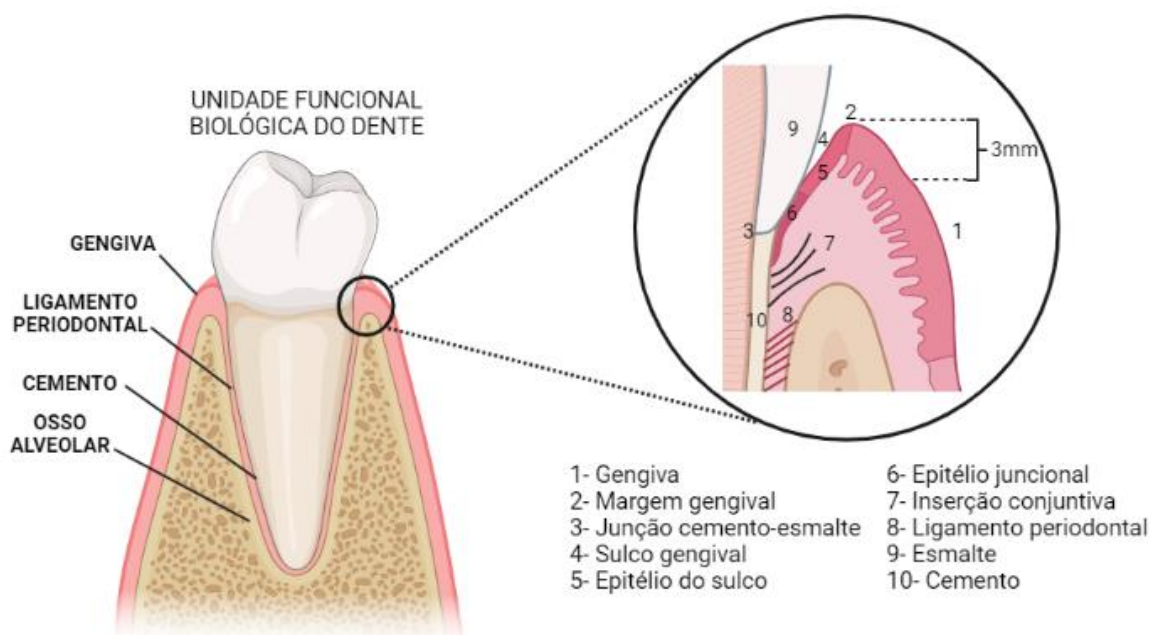
Por outro lado, mudanças notáveis na abundância de outras isoformas da NOS são encontradas na obesidade. Estímulos inflamatórios, como os que ocorrem nas condições da SM promovem a expressão de iNOS, que produzem altos níveis de NO. A expressão de iNOS foi detectada em placas ateroscleróticas ativas, nas células B pancreáticas, aorta, músculo esquelético, tecido adiposo e fígado de modelos animais obesos. Apesar dos efeitos benéficos da molécula, de fato, altos níveis de NO produzem toxicidade celular e prejuízo à função metabólica e cardiovascular, além de parecer atuar no desenvolvimento e estabilidade da placa (ATAWIA et al., 2019; GLIOZZI et al., 2019; SANSBURY; HILL, 2014).

Distúrbios metabólicos e complicações microvasculares diabéticas também estão associados à resistina e, a indução da iNOS e produção de NO promovem uma maior expressão desta adipocina pró-inflamatória. Inclusive, a inibição enzimática reduz os níveis de resistina e os efeitos deletérios do excesso de NO (ATAWIA et al., 2019) comprovando a ambivalência da molécula nos estados de saúde e doença, especialmente na SM, mas também em outras, como na doença periodontal.

3.3 DOENÇA PERIODONTAL

O periodonto é um conjunto de tecidos que se relacionam e envolvem o órgão dental. Composto pela gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, estabelecem uma unidade funcional biológica ao dente. Na saúde, a gengiva tem aspecto pontilhado, coloração rosa pálida com ou sem pigmentação melânica racial; a margem gengival se localiza na altura ou aquém à junção cimento-esmalte; o sulco gengival formado pela superfície dentária cervical e epitélio do sulco possui até 3mm de profundidade e ausência de sangramento na sondagem clínica. A integridade do epitélio juncional localizado ao final do sulco gengival, a inserção conjuntiva e o ligamento periodontal, garantem a estabilidade, função e inserção dentária (HIGHFIELD, 2009) (figura 5).

Figura 5 – Anatomia do periodonto saudável. Os tecidos e as estruturas periodontais formam a unidade funcional biológica do dente.



Fonte: próprio autor (2022)

Entretanto, os tecidos periodontais estão sujeitos à modificações, fisiológicas ou não. A DP é um termo amplo que envolve uma série de alterações patológicas no periodonto. Restos alimentares e microorganismos bucais compõem o biofilme dental que, se não removido, induz inflamação gengival, quadro denominado como

gengivite. Na gengivite, o processo inflamatório é restrito ao epitélio e ao tecido conjuntivo, portanto não resulta em perda de tecido ósseo (**figura 6**). Essa condição é uma forma reversível da DP na maioria das vezes mediante remoção de placa por meio da higienização oral, porém torna-se um fator de risco e requisito necessário para o estabelecimento da periodontite (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020).

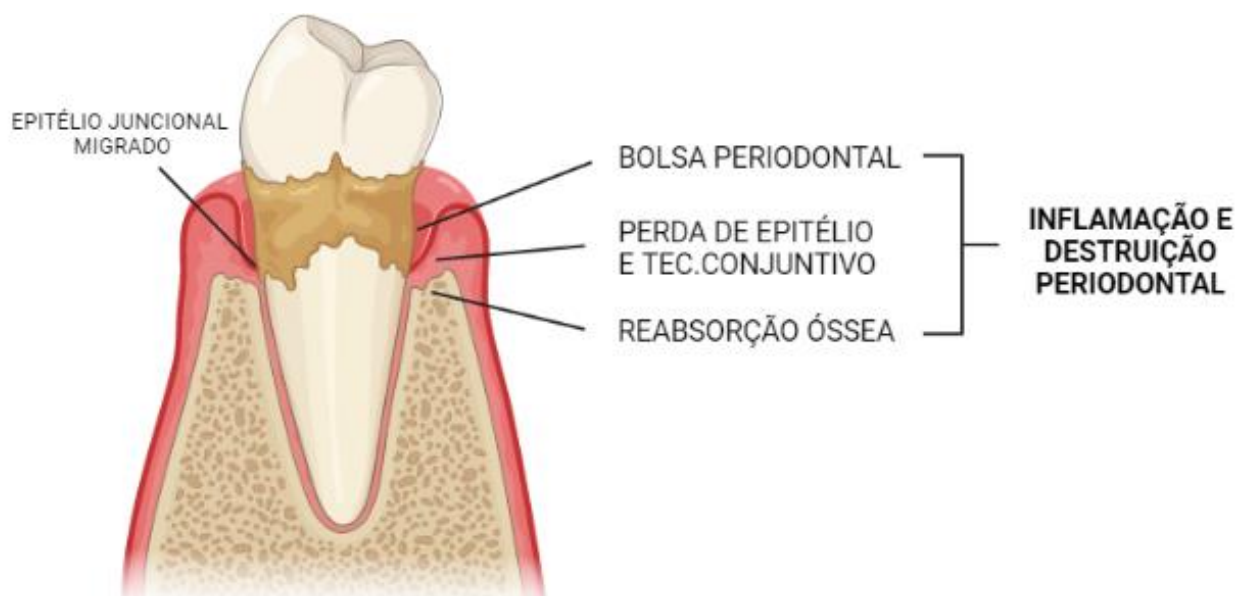
Figura 6 – Gengivite. O acúmulo de biofilme sobre o dente promove inflamação local restrita ao periodonto de proteção (epitélio e tecido conjuntivo), sem afetar inicialmente, o periodonto de sustentação (osso alveolar, ligamento periodontal e cimento radicular).



Fonte: próprio autor (2022)

Por sua vez, a periodontite configura o estágio avançado da DP. O infiltrado inflamatório gengival se estende ao periodonto de suporte, causa perda de tecido conjuntivo e ósseo além da migração do epitélio juncional, formando bolsas periodontais (KINANE; BOUCHARD, 2008) (**figura 7**). A calcificação do biofilme por minerais salivares promove a formação de cálculos que não são removidos à escovação. A manutenção do estado inflamatório permite a cronificação da doença e suas consequências, entre elas o comprometimento estético, mobilidade dental, perda de função mastigatória e quase sempre, perda dental (LOSS; VAN DYKE, 2020).

Figura 7 – Periodontite. A resposta inflamatória avança para o tecido de sustentação, causando migração do epitélio juncional, reabsorção óssea e destruição periodontal.



Fonte: próprio autor (2022)

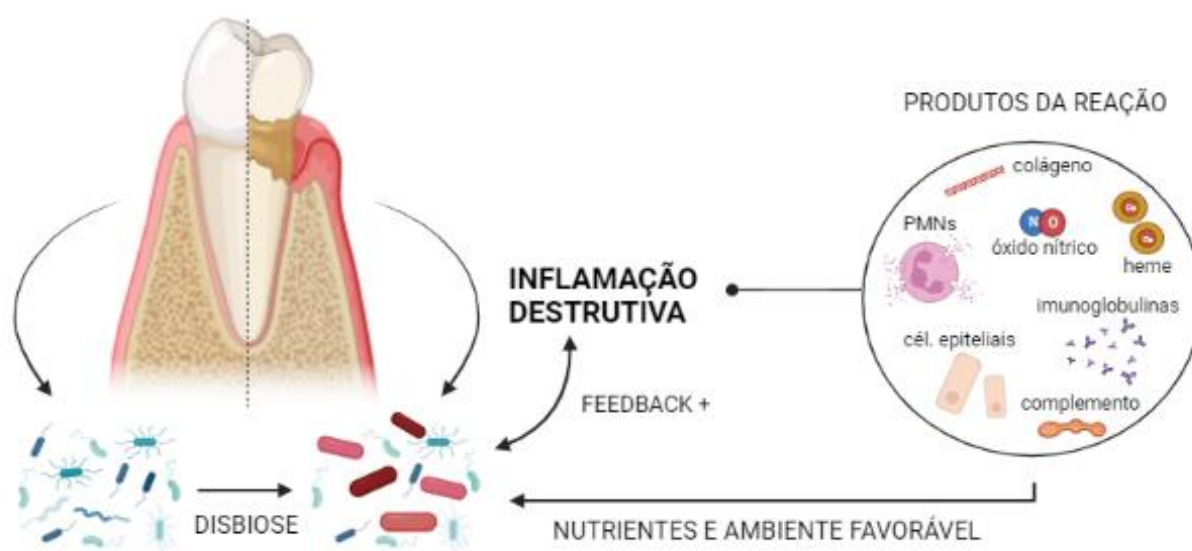
Entretanto, para o avanço da DP e estabelecimento da periodontite é necessário um hospedeiro suscetível que desempenhe uma resposta inflamatória ineficaz, perturbada e destrutiva frente ao desafio imunológico (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020), como por exemplo portadores de polimorfismos genéticos específicos (TOY; USLU, 2019). A combinação desta desregulação imunológica com outros fatores causais, são a base para patogênese da doença (LOOS; VAN DYKE, 2020).

3.2.1 Patogênese da Doença Periodontal

Por muito tempo, pensou-se que a periodontite estava relacionada exclusivamente a um grupo específico de bactérias, conhecido como periodontopatógenos. Porém, o conhecimento atual sustenta que a DP ocorre por meio do desenvolvimento de uma comunidade microbiana complexa e diversificada que atua em sinergia e disbiose nos tecidos periodontais (ABUSLEME et al., 2013; DENG et al., 2017; DEWHIRST et al., 2010) capaz de desencadear uma resposta imune aberrante do hospedeiro (patológica e disfuncional) levando à destruição progressiva do periodonto (LOOS; VAN DYKE, 2020).

Mudanças na quantidade e influência dos MO comensais presentes na comunidade caracterizam a disbiose (DENG et al., 2017; HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020) e como consequência desse processo, o estado de saúde é alterado devido a indução da inflamação. A resposta inflamatória resulta em destruição tecidual, grandes quantidades de peptídeos do colágeno, compostos contendo heme, remanescentes de leucócitos, principalmente PMNs, restos de células epiteliais, imunoglobulinas, moléculas do complemento, citocinas e demais componentes são encontrados como produtos da reação (LOOS; VAN DYKE, 2020). Estes, servem como nutrientes para comunidade patogênica (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020) além de promoverem um ambiente anóxico suscetível para seleção e proliferação de bactérias anaeróbias (HAJISHENGALLIS, 2014), exacerbando ainda mais a disbiose. A alça de retroalimentação positiva na qual a disbiose promove a inflamação destrutiva e vice-versa, serve como base para cronicidade da DP (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020) (**figura 8**).

Figura 8 – Cronicidade da DP. A instalação de uma comunidade disbiótica promove um perfil inflamatório destrutivo que gera produtos nutricionalmente favoráveis à própria comunidade bacteriana. Este feedback positivo caracteriza a cronicidade da doença.



Fonte: próprio autor (2022)

A quebra da homeostasia tecidual e instalação de uma resposta inflamatória desregulada e destrutiva, pode ocorrer por diversos fatores, entre eles a presença de patógenos-chave, tabagismo, envelhecimento, polimorfismos genéticos,

deficiências imunológicas, dietas ricas em gorduras e doenças sistêmicas, que agem individualmente ou de maneira mais eficiente, em conjunto (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020; HEATON; DIETRICH, 2012; TOU; USLU, 2019).

De maneira geral, células do epitélio e fibroblastos gengivais são os primeiros a interagirem diretamente com a microbiota oral e a partir dessa interação, geram e secretam sinais que recrutam outras células e desencadeiam a inflamação (NARUISHI; NAGATA, 2018). Nessa situação, há quantidade adequada de neutrófilos infiltrantes no sulco gengival, assim como células dendríticas, macrófagos e células linfoides inatas (PAN; WANG; CHEN, 2019). Algumas células residentes do hospedeiro são capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), presentes nos MO, como o LPS, por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Um exemplo de PRR são os receptores do tipo Toll (TLR) (GU; HAN, 2020).

O reconhecimento dos PAMPs pelos TLRs ativam a resposta inicial e aguda da inflamação, as vias de sinalização intracelulares ativam fatores de transcrição responsáveis pela expressão de genes pró-inflamatórios, como NF- κ B e proteína ativadora 1 (AP-1) (GU; HAN, 2020) que produzem, por exemplo, prostaglandina E-2 e leucotrieno A4. Citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1 β e quimiocinas promovem uma maior migração e infiltração de células inflamatórias, incluindo células T e B, macrófagos e neutrófilos (PAN; WANG; CHEN, 2019).

Influenciados pelo aumento dos sinais inflamatórios, fibroblastos gengivais e do LP degradam as fibras colágenas do periodonto através do aumento na produção local e atividade das MMPs (KANG; HU; GE, 2016), além disso, neutrófilos também são capazes de produzir MMPs por estimulação de citocinas (PAN; WANG; CHEN, 2019) em especial, a MMP-8, principal collagenase responsável pela destruição dos tecidos moles na periodontite (CHECCHI et al., 2020).

A infiltração aumentada de células T e B, macrófagos e neutrófilos na DP permite interações com células do estroma, como os osteoblastos e osteoclastos. Dessa forma, a superativação da resposta imune do hospedeiro ativa diretamente a atividade osteoclástica e promove a perda óssea alveolar (YUCE et al., 2017). A sinalização do TLR regula a produção e função do RANKL, um dos componentes do sistema RANKL/RANK/OPG que controla o metabolismo ósseo. O RANKL se liga ao seu receptor RANK na superfície dos osteoclastos e estimula sua diferenciação e ativação, culminando na reabsorção óssea (GU; HAN, 2020).

Por sua vez, a proteína solúvel osteoprotegerina (OPG) bloqueia a atividade do RANKL graças à inibição competitiva ao receptor RANK. A razão entre RANKL/OPG determina a remodelação por aposição ou reabsorção do tecido ósseo. Na periodontite, a razão de RANKL/OPG acarreta em reabsorção óssea por uma expressão significativa do RANKL, principalmente por células T e B (FIGUEREDO; LIRA-JUNIOR; LOVE, 2019; YUCE et al., 2017).

Na DP, assim como em outras condições inflamatórias, a inflamação não resolvida resulta em patologia crônica. Níveis baixos de mediadores pró-resolutivos foram detectados em pacientes com periodontite (VAN DYKE, 2017), contrariamente aos elevados níveis de mediadores pró-inflamatórios sabidamente envolvidos no fracasso de sua resolução (LIMA et al., 2008). Dentre eles, o NO, como demonstrado por WANG, Y, et. al em modelos animais nos quais determinaram que a expressão da molécula aumenta gradualmente com a progressão da doença (WANG; HUANG; HE, 2019).

3.2.2 Óxido Nítrico na Doença Periodontal

A síntese de NO pela iNOS ocorre por um longo período de tempo nas células inflamatórias do sistema imunológico quando ativadas por estímulo externo (WANG; HUANG; HE, 2019). A expressão de iNOS ocorre por citocinas e produtos bacterianos, sendo estes, os principais e mais importantes indutores da síntese de NO. As endotoxinas de bactérias gram-negativas sensibilizam células residentes e desencadeiam a migração de populações imigrantes que superexpressam a enzima sintase (MENAKA et al., 2009).

A DP como doença inflamatória crônica associada à presença de MO, principalmente *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (KIM et al., 2004; MENAKA et al., 2009) tem sido relacionada com a produção de NO (ANDRUKHOV et al., 2013). Como apontado anteriormente, as características oxidativas tornam a molécula de NO capaz de afetar e interferir em diversas reações celulares e funções biológicas (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007).

Em resposta à lesão na DP, além de liberarem MMPs e citocinas, os macrófagos demonstram ser os maiores expressores de iNOS, o que corrobora

para perpetuação da inflamação e progressão da doença (ANDRUKHOV et al., 2013; WANG; HUANG; HE, 2019). Para os neutrófilos, o NO representa um mecanismo importante na destruição de patógenos, por meio de sua ação microbicida dependente de oxigênio durante a fagocitose (MARIANO et al., 2012) sendo portanto uma molécula essencial na defesa contra certas infecções bacterianas. BACKLUND, CJ et al. avaliaram a eficácia antibacteriana do NO exógeno e demonstraram que a liberação macromolecular de NO foi capaz de promover uma redução de 3 log na periodontopatogenia das espécies *A. actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* (BACKLUND et al., 2014).

Além de intervir nos efeitos patobiológicos dos LPS, o NO opera na função de leucócitos, inibe proliferação de linfócitos T e aperfeiçoa a ação de células NK, desempenhando um importante papel na imunidade inespecífica do periodonto (WANG; HUANG; HE, 2019). Durante a ação microbicida, os componentes bacterianos degradados por NO ou peroxinitrito desencadeiam um ciclo de feedback positivo por meio do qual induzem ainda mais a expressão de iNOS (MENAKA et al., 2009). Embora sua produção convenha para eliminar patógenos, o excesso dessa molécula pode gerar citotoxicidade aos tecidos do hospedeiro através do estresse oxidativo e nitrosativo, levando à degradação tecidual e lesões em DNA (ANDRUKHOV et al., 2013; MENAKA et al., 2009).

Nos tecidos periodontais, elevados níveis de NO acarreta em edema gengival por aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, causando vermelhidão e inchaço. O sangramento à sondagem pode ser resultado da inibição da agregação e adesão plaquetária pelo aumento da concentração da molécula no tecido inflamado, além disso, o NO pode estimular a atividade osteoclástica e assim promover a reabsorção do osso alveolar, resultando em perda de inserção e mobilidade dentária (MENAKA et al., 2009; WANG; HUANG; HE, 2019). COX-2 e outras enzimas pró-inflamatórias, incluindo MMPs, podem ser ativadas pelo excesso de NO, colaborando para um maior dano aos tecidos circundantes do dente. O aumento na produção de prostaglandinas parece proporcionar um efeito sinérgico na ação osteoclástica e na vasodilatação do endotélio (MENAKA et al., 2009).

Sendo assim, é cabível assumir que a expressão de iNOS na DP apesar de proporcionar efeitos protetores como modulação da resposta imunológica e atividade antimicrobiana, também assume efeitos deletérios que incluem a toxicidade tecidual para o hospedeiro (MENAKA et al., 2009).

Muitos estudos sugerem que a periodontite esteja relacionada com o aumento na produção de NO. Em modelos animais, WANG, Y, et al. investigaram o papel da via de sinalização do NO da progressão da DP. A partir de um modelo experimental de periodontite em ratos Sprague-Dawley, demonstraram que os valores de iNOS e NO aumentaram com a progressão da doença (WANG; HUANG; HE, 2019). SUNDAR, NM, et al. objetivando avaliar os níveis salivares e séricos de NO, coletaram amostras de saliva total e soro de 60 pessoas divididas igualmente em saudáveis, pacientes com periodontite crônica e pacientes com periodontite agressiva e concluíram que os níveis da molécula foram estatisticamente maiores nos pacientes periodontais em relação aos saudáveis, havendo uma correlação positiva e significativa entre os níveis salivares e séricos de NO com as formas crônicas e agressivas da DP (SUNDAR et al., 2013).

Semelhantemente, um estudo de MENAKA, KB, et al. alcançou resultados que mostraram que indivíduos com periodontite tinham nitrito significativamente mais alto no soro do que indivíduos saudáveis (MENAKA et al., 2009). Estes resultados estão de acordo com o que REHER, VGS, et al. demonstraram em um estudo em Belo Horizonte-MG no qual além de observarem níveis elevados de NO nos grupos com periodontite moderada e avançada, também encontraram correlações positivas entre o nível de NO e o número de dentes com profundidade de sondagem ≥ 4 mm ($r = 0,54$) e ≥ 7 mm ($r = 0,68$) (REHER et al., 2007).

Todavia, ANDRUKHOV, O, et al. investigaram por meio de um estudo transversal, os níveis séricos e salivares de metabólitos de NO na doença periodontal e concluíram que a produção de NO é reduzida na periodontite, especialmente na população masculina (ANDRUKHOV et al., 2013). Uma comparação da produção de NO entre neutrófilos de indivíduos saudáveis e com periodontite cultivados na presença de LPS, revelou baixos níveis do radical produzidos por PMNs de pacientes com periodontite crônica, tanto cultivados em *Porphyromonas gingivalis*-LPS e *Escherichia coli*-LPS quanto na ausência desses MO. A produção diminuída de NO por neutrófilos de pacientes com DP pode indicar aumento da suscetibilidade a infecções periodontais (MARIANO et al., 2012).

Em síntese, a expressão do NO nos tecidos periodontais evidentemente exerce um papel importante no desenvolvimento da DP. Há um consenso de que a produção local exacerbada por iNOS é responsável pelo efeito protetor às custas dos danos aos tecidos do hospedeiro. Entretanto, a repercussão da produção de NO

e outros mediadores inflamatórios desencadeados pela ativação da inflamação em resposta aos componentes bacterianos periodontais podem migrar via sangue para outros tecidos e órgãos e influenciar também na fisiopatologia e progressão de outras doenças, como a SM (MENAKA et al., 2009; REHER et al., 2007).

3.4 SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA PERIODONTAL X ÓXIDO NÍTRICO

Muitas evidências sugerem uma relação entre doenças periodontais e doenças sistêmicas, incluindo a SM. BULLON, P, et al. afirmam existir uma correlação entre os componentes da síndrome, a resposta inflamatória sistêmica e a periodontite, sendo a obesidade e DM2, os fatores de risco com maior evidência científica nessa associação (BULLON; NEWMAN; BATTINO, 2014). A inflamação crônica na periodontite representa um potencial prejuízo para várias doenças, incluindo as DCVs, principal desfecho grave da SM. A exacerbação de mediadores inflamatórios sugerem a contribuição negativa, especialmente da periodontite, no desenvolvimento de um fenótipo hiperinflamatório geral, uma vez que possuem capacidade de disseminação sistêmica (SCARPIM, 2017). Por sua vez, a expansão do tecido adiposo e produção desajustada de adipocitocinas na SM, implicam na inflamação crônica de baixo grau e na modificação da resposta imune, afetando também os tecidos do periodonto (CECORO et al., JEPSEN; SUVAN; DESCHNER, 2020; SCARPIM, 2017).

Como discutido nos tópicos 3.2.1 e 3.3.1, a SM e a DP não apresentam um quadro de inflamação clássica, mas igualmente subclínica, na qual as alterações e desregulações dos mediadores inflamatórios representam o processo-chave para suas ocorrências, especialmente o NO.

Em uma visão geral, os níveis de NO na SM e DP são opostos: enquanto há aumento significativo da molécula por expressão de iNOS na periodontite (ANDRUKHOV et al., 2013; WANG; HUANG; HE, 2019), os diversos mecanismos fisiopatológicos da SM culminam em menor produção de NO derivado da eNOS (ATAWIA et al., 2019; TODA; OKAMURA, 2013).

Embora a atividade da eNOS seja suprimida e a concentração de NO reduzida na obesidade, macrófagos e adipócitos pró-inflamatórios do tecido obeso expressam grande quantidade de iNOS e produzem níveis altos e tóxicos de NO,

assim como as células dos tecidos periodontais em resposta à invasão bacteriana (ATAWIA et al., 2019; MENAKA et al., 2009). Além dos compostos bacterianos, os próprios mediadores do processo inflamatório viajam via sangue para outros órgãos e tecidos, devido à alta vascularização do periodonto inflamado. Grande parte da destruição do periodonto provém da liberação de citocinas pró-inflamatórias do próprio hospedeiro, como IL-1, TNF- α e NO derivado de iNOS em concentrações citotóxicas, que demonstraram também afetar o metabolismo sistêmico de lipídeos e glicose, em pacientes portadores de SM (AMAR; HAN, 2003).

A atividade anormal da eNOS e da iNOS também contribui para patogênese da resistência à insulina, pois a captação da glicose no tecido adiposo e muscular é dependente do NO fisiológico produzido pela eNOS, a qual tem função comprometida na obesidade (ATAWIA et al., 2019) e também na periodontite, segundo o estudo transversal de ANDRUKHOV e colaboradores (ANDRUKHOV et al., 2013). Ademais, a iNOS, que desempenha papel na resposta imune e pró-inflamatória, regulada positivamente na obesidade e na DP, diminui a sensibilidade à insulina (ATAWIA et al., 2019; SANSBURY; HILL, 2014), um passo inicial para o desenvolvimento da DM2.

Em camundongos obesos, o aumento da expressão de iNOS foi associado ao aumento da nitrosação do IR, IRS-1 e Akt, indicando que modificação nitrosativas pós-traducionais na via de sinalização da insulina podem ser responsáveis pela RI induzida por Inos (CARVALHO-FILHO et al., 2005). De maneira curiosa, ao inibir todas as isoformas da NOS, a sensibilidade à insulina dos adipócitos foi restaurada, sugerindo que a inibição da atividade deletéria da iNOS é mais importante do que a o benefício constitutivo da atividade da eNOS, em se tratando da manutenção da resposta homeostática à insulina (JUAN et al., 2006).

O DM2 é um distúrbio do sistema imunológico inato resultante de um processo inflamatório crônico de baixo grau, no qual os gatilhos para inflamação são diversos e incluem a infecção oral. *Porphyromonas gingivalis* podem induzir a ativação e agregação de plaquetas, aumentar os níveis de lipídios séricos e promover liberação de mediadores, incluindo NO por ação de iNOS, evidenciando o potencial da infecção bacteriana como adicional crítico na resposta inflamatória crônica sistêmica, associada à periodontite e demais desordens (AMAR; HAN, 2003). A superexpressão de iNOS no fígado, por exemplo, basta para causar resistência insulínica hepática, hiperglicemia e hiperinsulinemia mediada por

citocinas (SANSBURY; HILL, 2014).

A desregulação de ambas enzimas NOS na periodontite e na obesidade pode representar um fator importante na associação entre a DP e a SM, visto que a obesidade e RI configuram componentes importantes da síndrome e juntamente com a DP, influem sobre o desenvolvimento e agravamento da DM2.

Além do mais, a visfatina, uma das adipocinas responsáveis pelo aumento na produção de ADMA e comprometimento da produção de NO encontrado em condições ateroscleróticas da SM, está presente na progressão da periodontite e foi correlacionada com profundidade de sondagem e hemoglobina glicada. Um dos possíveis mecanismos para pacientes com obesidade e DM2 terem risco maior para desenvolvimento e/ou progressão da DP, pode ser devido aos elevados níveis de visfatina, provavelmente pela perda do efeito antimicrobiano desenvolvido pelo NO em concentrações ideais (SCARPIM, 2017). Tomando a obesidade como um fator bem estabelecido para o início e progressão da SM e para DP, o NO parece apresentar um papel adicional nesta relação.

HIGASHI, Y, et al. investigaram a participação do NO na relação entre DP e DCVs e constataram que a vasodilatação dependente do endotélio foi significativamente menor em pacientes com periodontite, mesmo naqueles saudáveis clinicamente, sugerindo que a periodontite esteja associada à disfunção endotelial em indivíduos sem fatores de risco cardiovascular, por meio da biodisponibilidade reduzida de NO. Neste mesmo estudo, a terapia periodontal demonstrou aumentar a vasodilatação dependente do endotélio em pacientes normotensos e hipertensos (HIGASHI et al., 2008). Semelhantemente, MACHADO, VW, et al. observaram que animais com periodontite apresentavam uma redução da vasodilatação endotélio-dependente também em decorrência de baixos níveis de NO e outros mediadores de relaxamento derivado do endotélio (MACHADO et al., 2014).

A correlação entre DP e disfunção endotelial pode ser explicada pela teoria inflamatória, que propõe o envolvimento dos produtos da inflamação (PCR, IL e especialmente TNF- α) expressos pelas células do periodonto e liberados na circulação sistêmica, afetando as células do endotélio. O TNF- α envolvido na iniciação da resposta inflamatória do periodonto, destruição tecidual e reabsorção óssea, desempenha também um importante papel na redução da produção de NO pela eNOS e portanto, na indução da disfunção endotelial caracterizando um mecanismo pelo qual a DP poderia influenciar em um dos componentes da SM por

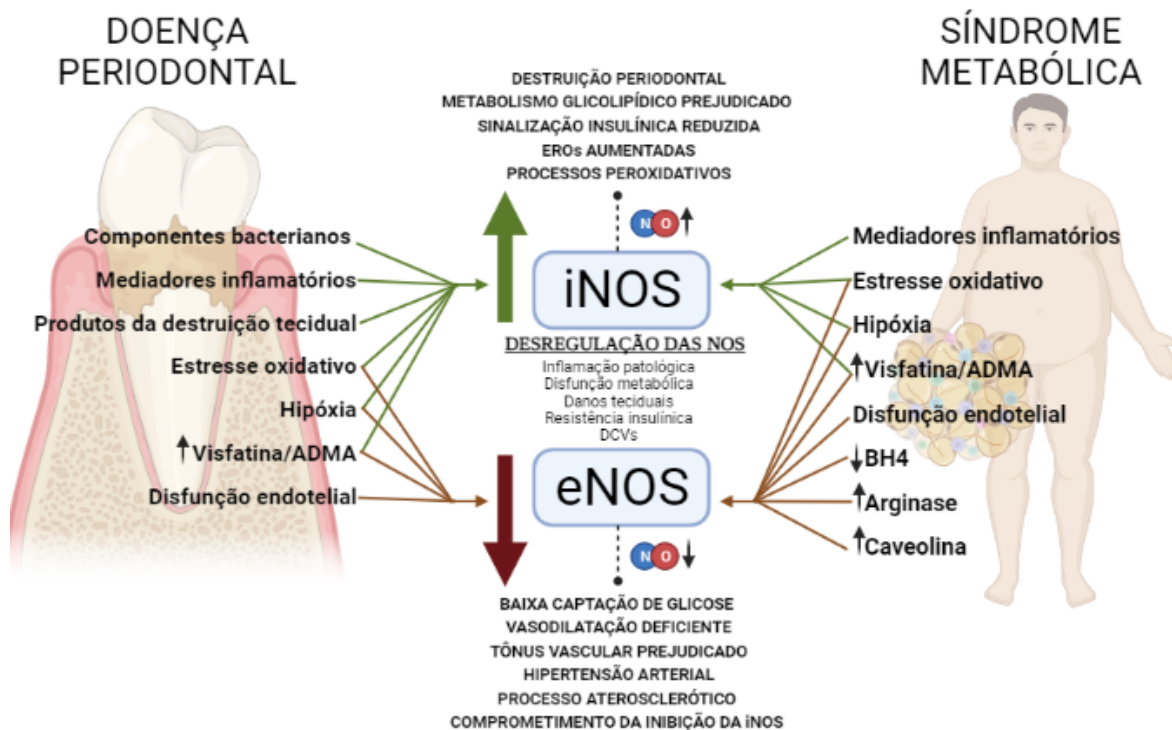
envolvimento do NO (MOURA et al., 2017). No entanto, a expressão de iNOS durante o processo inflamatório leva à níveis elevados do radical, que ao reagir com ânion superóxido por exemplo, desencadeia processos peroxidativos que culminarão em prejuízo ao metabolismo e sistema cardiovascular (ATAWIA et al., 2019; GLIOZZI et al., 2019).

A associação entre DP, estresse oxidativo sistêmico e incapacidade da ação de antioxidantes tem sido estudada. PATIL, V.S, et al. investigaram a influência do estresse oxidativo na destruição dos tecidos periodontais em pacientes com e sem DM2 e, ao avaliarem os valores séricos de EROs e antioxidantes, concluíram que a deterioração do periodonto estava relacionada à produção excessiva de EROs combinada à defesa incompetente dos antioxidantes. A severa destruição tecidual no periodonto de pacientes diabéticos pode ser devida a correlação positiva entre PS e elevados níveis de EROs identificados (PATIL et al., 2016). Sabe-se que, dentre as fontes de EROS, tem-se a eNOS desacoplada, presente na obesidade (GLIOZZI et al., 2019; GRANDL; WOLFRUM, 2018) e, provavelmente na DP.

As EROs são essenciais para o processo de captação de glicose mediada por insulina, entretanto, o aumento intracelular de maneira crônica dessas espécies induz a RI. O aumento de EROs combinado à ação da iNOS nos processos patológicos da DP e SM, culminam na disfunção metabólica, inflamação, dano tecidual, RI e regulação negativa de adiponectina (ATAWIA et al., 2019; GLIOZZI et al., 2019). Sob condições basais, o NO advindo da eNOS inibe a expressão de iNOS e impede de certa forma esses efeitos deletérios, no entanto, estímulos extracelulares como endotoxinas bacterianas provenientes da DP ou citocinas inflamatórias endógenas como encontradas na SM, são capazes de induzir NF-kB e desencadear a expressão de iNOS (GLIOZZI et al., 2019).

A modulação cruzada das atividades de eNOS e iNOS no periodonto e no sistema cardiovascular retrata um evento crucial para garantir o equilíbrio entre liberação constitutiva, antimicrobiana e antiaterogênica e exacerbada, estressante e tóxica de NO, processo o qual se encontra comprometido em ambas condições: DP e SM (**figura 9**).

Figura 9 – Desenho esquemático do comprometimento da modulação de eNOS e iNOS na DP e SM.



Fonte: próprio autor (2022)

4 CONCLUSÃO

O NO é uma molécula importante nos processos biológicos que envolvem saúde e doença. Quando secretado em concentrações ideais desempenha papel imunológico, anti-inflamatório e vasoprotetor mas em altas concentrações resulta na exacerbação da inflamação, danos teciduais e no prejuízo ao sistema cardiovascular e portanto, atua de maneira bidirecional.

A SM e a DP, apesar de vias distintas, compartilham fatores de riscos e características inflamatórias comuns e uma gama de estudos apoiam esta correlação. Tanto na SM quanto na DP, a expressão de eNOS parece estar comprometida e a de iNOS aumentada, colaborando para pior prognóstico das doenças.

Embora a maioria dos estudos apontem para oposição dos níveis totais de NO entre as duas condições, ambas partilham da mesma característica: a expressão desregulada das NOS. Isto descarta, por ora, a ideia de que ao coexistirem, uma doença atenuaria a outra. De fato, as atividades descontroladas das enzimas e os níveis inconstantes de NO parecem ser o aspecto mais relevante fisiologicamente para associação entre SM, DP e todos os fatores de risco conjuntos, em se tratando da molécula.

Evidentemente, é imperativa a necessidade de mais estudos sobre os mecanismos por trás do envolvimento do NO na SM e DP, com objetivo de elucidar esta associação e possivelmente, adotar o NO e suas sintases como um alvo de terapia de modulação do hospedeiro para prevenir ou ao menos reduzir as consequências das doenças aqui discutidas, quando ocorrerem simultaneamente no indivíduo.

A teoria aqui discutida enfatiza a necessidade da aplicação de práticas preventivas e multidisciplinares no dia-a-dia clínico de cirurgiões dentistas e demais profissionais da saúde visando tratar o indivíduo como um organismo complexo e interligado.

REFERÊNCIAS

- ABUSLEME, L.; DUPUY, A. K.; DUTZAN, N.; SILVA, N. *et al.* The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. **ISME Journal**, v. 7, n. 5, p. 1016-1025, 2013.
- AMAR, S.; HAN, X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. **Med Sci Monit**, v. 9, n. 12, p. Ra291-299, Dec 2003.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Symptoms and Diagnosis of Metabolic Syndrome**. 2021. Disponível em < <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/symptoms-and-diagnosis-of-metabolic-syndrome>>. Acesso em 13 fev. 2022.
- ANDRIANKAJA, O.; SREENIVASA, S.; DUNFORD, R.; DENARDIN, E. J. A. d. j. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. **Aust Dent J**, v. 55, n. 3, p. 252-259, 2010.
- ANDRUKHOV, O.; HARIRIAN, H.; BERTEL, K.; RAUSCH, W. D. *et al.* Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. 10, p. 916-923, Oct 2013.
- ATAWIA, R. T.; BUNCH, K. L.; TOQUE, H. A.; CALDWELL, R. B. *et al.* Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 24, p. 890, 2019.
- BACKLUND, C. J.; SERGESKETTER, A. R.; OFFENBACHER, S.; SCHOENFISCH, M. H. Antibacterial efficacy of exogenous nitric oxide on periodontal pathogens. **J Dent Res**, v. 93, n. 11, p. 1089-1094, Nov 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: **Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais**. Brasília, DF: SVS; 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica . **Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais**. Brasília: Ministério da Saúde, abr 2004. 51p
- BROWN, G. C. J. F. b. Nitric oxide and mitochondria. **Front Biosci**, v. 12, n. 6, p. 1024-1033, 2007.
- BULLON, P.; NEWMAN, H. N.; BATTINO, M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? **Periodontol 2000**, v. 64, n. 1, p. 139-153, Feb 2014.
- CAMPOS, J. R.; COSTA, F. O.; COTA, L. O. M. Association between periodontitis and metabolic syndrome: A case-control study. **J Periodontol**, v. 91, n. 6, p. 784-791, Jun 2020.

CARRANZA, F.; NEWMAN, M.; TAKEI, H.; KLOKKEVOLD, P. **Periodontia Clínica**. 10ª edição. : Elsevier Editora Ltda 2007.

CARVALHO-FILHO, M. A.; UENO, M.; HIRABARA, S. M.; SEABRA, A. B. *et al.* S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. **Diabetes**, v. 54, n. 4, p. 959-967, Apr 2005.

CECORO, G.; ANNUNZIATA, M.; IUORIO, M. T.; NASTRI, L. *et al.* Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 6, May 30 2020.

CHECCHI, V.; MARAVIC, T.; BELLINI, P.; GENERALI, L. *et al.* The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 14, Jul 8 2020.

CINELLI, M. A.; DO, H. T.; MILEY, G. P.; SILVERMAN, R. B. J. M. r. r. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. **Med Res Rev**, v. 40, n. 1, p. 158-189, 2020.

CORNIER, M. A.; DABELEA, D.; HERNANDEZ, T. L.; LINDSTROM, R. C. *et al.* The metabolic syndrome. **Endocr Rev**, v. 29, n. 7, p. 777-822, Dec 2008.

DAUDT, L. D.; MUSSKOPF, M. L.; MENDEZ, M.; REMONTI, L. L. R. *et al.* Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Braz Oral Res**, v. 32, p. e35, May 24 2018.

DENG, Z.-L.; SZAFRAŃSKI, S. P.; JAREK, M.; BHUJU, S. *et al.* Dysbiosis in chronic periodontitis: key microbial players and interactions with the human host. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

DEWHIRST, F. E.; CHEN, T.; IZARD, J.; PASTER, B. J. *et al.* The human oral microbiome. **J Bacteriol**, v. 192, n. 19, p. 5002-5017, 2010.

DIAS, R. G.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, M. H. J. A. B. d. C. Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 96, p. 68-75, 2011.

DURÁN, W. N.; BEUVE, A. V.; SÁNCHEZ, F. A. J. I. I. Nitric oxide, S-nitrosation, and endothelial permeability. **IUBMB Life**, v. 65, n. 10, p. 819-826, 2013.

EINHORN, D. J. E. p. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr Pract**, v. 9, p. 5-21, 2003.

FERRARI, C. K. B. J. A. C. d. M. Atualização: fisiopatologia e clínica da síndrome metabólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 4, p. 90-95, 2007.

FIGUEREDO, C.; LIRA-JUNIOR, R.; LOVE, R. J. I. j. o. m. s. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 16, p. 3949, 2019.

FISCHER, R. G.; LIRA JUNIOR, R.; RETAMAL-VALDES, B.; FIGUEIREDO, L. C. *et al.* Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. **Braz Oral Res**, v. 34, 2020.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 1980.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," **Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1211–1259, 2017.

GHEIBI, S.; GHASEMI, A. Insulin secretion: The nitric oxide controversy. **Excli j**, v. 19, p. 1227-1245, 2020.

GHIMIRE, K.; ALTMANN, H. M.; STRAUB, A. C.; ISENBERG, J. S. Nitric oxide: what's new to NO? **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 312, n. 3, p. C254-c262, Mar 1 2017.

GLIOZZI, M.; SCICCHITANO, M.; BOSCO, F.; MUSOLINO, V. *et al.* Modulation of nitric oxide synthases by oxidized LDLs: role in vascular inflammation and atherosclerosis development. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 13, p. 3294, 2019.

GRANDL, G.; WOLFRUM, C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. **Semin Immunopathol**, v. 40, n. 2, p. 215-224, Feb 2018.

GU, Y.; HAN, X. J. I. J. o. M. S. Toll-like receptor signaling and immune regulatory lymphocytes in periodontal disease. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 9, p. 3329, 2020.

GUPTA, A.; GUPTA, V. J. B. t. Metabolic syndrome: what are the risks for humans?. **Biosci Trends**, v. 4, n. 5, 2010.

GUZIK, T. J.; KORBUT, R.; ADAMEK-GUZIK, T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. **J Physiol Pharmacol**, v. 54, n. 4, p. 469-487, Dec 2003.

HAAS, J.; STORCH-HAGENLOCHER, B.; BIESSMANN, A.; WILDEMANN, B. Inducible nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase: co-induction in brain tissue of patients with Alzheimer's dementia and following stimulation with beta-amyloid 1-42 in vitro. **Neurosci Lett**, v. 322, n. 2, p. 121-125, Apr 5 2002.

HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T.; LAMBRIS, J. D. J. P. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. **Periodontol 2000**, v. 84, n. 1, p. 14-34, 2020.

HAJISHENGALLIS, G. J. M. o. m. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. **Mol Oral Microbiol**, v. 29, n. 6, p. 248-257,

2014.

HALES, C. M.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; OGDEN, C. L. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. **NCHS Data Brief**, n. 288, p. 1-8, Oct 2017.

HALES, C. M.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; OGDEN, C. L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. **NCHS Data Brief**, n. 360, p. 1-8, Feb 2020.

HEATON, B.; DIETRICH, T. J. P. Causal theory and the etiology of periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 58, n. 1, p. 26-36, 2012.

HERMANN, M.; FLAMMER, A.; LÜSCHER, T. F. J. T. J. o. C. H. Nitric oxide in hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 8, p. 17-29, 2006.

HIGASHI, Y.; GOTO, C.; JITSUIKI, D.; UMEMURA, T. *et al.* Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. **Hypertension**, v. 51, n. 2, p. 446-453, 2008.

HIGHFIELD, J. J. A. d. j. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Aust Dent J**, v. 54, p. S11-S26, 2009.

JARAMILLO, A.; CONTRERAS, A.; LAFABRIE, G. I.; DUQUE, A. *et al.* Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians. **Clin Oral Investig**, v. 21, n. 5, p. 1537-1544, 2017.

JEPSEN, S.; SUVAN, J.; DESCHNER, J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. **Periodontol 2000**, v. 83, n. 1, p. 125-153, Jun 2020.

JUAN, C. C.; CHANG, C. L.; CHUANG, T. Y.; HUANG, S. W. *et al.* Insulin sensitivity and resistin expression in nitric oxide-deficient rats. **Diabetologia**, v. 49, n. 12, p. 3017-3026, Dec 2006.

KANG, W.; HU, Z.; GE, S. J. I. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. **Inflammation**, v. 39, n. 5, p. 1842-1852, 2016.

KASSI, E.; PERVANIDOU, P.; KALTSAS, G.; CHROUSOS, G. J. B. m. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Med**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2011.

KIM, S. J.; HA, M. S.; CHOI, E. Y.; CHOI, J. I. *et al.* Prevotella intermedia lipopolysaccharide stimulates release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthase. **J Periodontal Res**, v. 39, n. 6, p. 424-431, Dec 2004.

KINANE, D; BOUCHARD, P; GROUP E OF THE EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY. Periodontal diseases and health: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. **J Clin Periodontol**, v. 35, p. 333-337, 2008.

KNUDSON, J. D.; PAYNE, G. A.; BORBOUSE, L.; TUNE, J. D. J. C. h. r. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. **Curr Hypertens Rep**, v. 10, n. 6, p. 434-439, 2008.

KOPPULA, S.; KUMAR, H.; KIM, I. S.; CHOI, D. K. Reactive oxygen species and inhibitors of inflammatory enzymes, NADPH oxidase, and iNOS in experimental models of Parkinson's disease. **Mediators Inflamm**, v. 2012, 2012.

KORDA, M.; KUBANT, R.; PATTON, S.; MALINSKI, T. J. A. J. o. P.-H. *et al.* Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 295, n. 4, p. H1514-H1521, 2008.

KRÓL, M.; KEPINSKA, M. J. I. J. o. M. S. Human Nitric Oxide Synthase—Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 1, p. 56, 2020.

LIMA, V.; BEZERRA, M. M.; LEITÃO, R. F. d. C.; BRITO, G. A. d. C. *et al.* Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da periodontite: papel de moduladores farmacológicos. **Periodontia**, p. 7-19, 2008.

LITVINOVA, L.; ATOCHIN, D. N.; FATTAKHOV, N.; VASILENKO, M. *et al.* Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. **Front Physiol**, v. 6, p. 20, 2015.

LOOS, B. G.; VAN DYKE, T. E. J. P. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 83, n. 1, p. 26-39, 2020.

MACHADO, W. M.; PRESTES, A. P.; COSTA, T. P.; MENDES, R. T. *et al.* The effect of simvastatin on systemic inflammation and endothelial dysfunction induced by periodontitis. **J Periodontal Res**, v. 49, n. 5, p. 634-641, Oct 2014.

MALIN, S. K.; FINNEGAN, S.; FEALY, C. E.; FILION, J. *et al.* β -Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 12, n. 2, p. 79-85, 2014.

MARIANO, F. S.; CAMPANELLI, A. P.; NOCITI, F. H., Jr.; MATTOS-GRANER, R. O. *et al.* Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 45, n. 11, p. 1017-1024, Nov 2012.

MENAKA, K. B.; RAMESH, A.; THOMAS, B.; KUMARI, N. S. Estimation of nitric oxide as an inflammatory marker in periodontitis. **J Indian Soc Periodontol**, v. 13, n. 2, p. 75-78, May 2009.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Mediators Inflamm**, v. 2010, 2010.

MOURA, M. F.; NAVARRO, T. P.; SILVA, T. A.; COTA, L. O. M. *et al.* Periodontitis and endothelial dysfunction: Periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. **J Periodontol**, v. 88, n. 8, p. 778-787, 2017.

NARUISHI, K.; NAGATA, T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. **J Cell Physiol**, v. 233, n. 9, p. 6393-6400, 2018.

NAZIR, M.; AL-ANSARI, A.; AL-KHALIFA, K.; ALHAREKY, M. *et al.* Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. **ScientificWorldJournal**, v. 2020, 2020.

OGDEN, C. L.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; FLEGAL, K. M. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. **NCHS Data Brief**, n. 219, p. 1-8, Nov 2015.

OLIVEIRA, L. V. A.; SANTOS, B. N. S. d.; MACHADO, Í. E.; MALTA, D. C. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4269-4280, 2020.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. J. P. r. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. **Physiol Rev**, v. 87, n. 1, p. 315-424, 2007.

PALMER, R. M; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524-526, 1987.

PAN, W.; WANG, Q.; CHEN, Q. J. I. j. o. o. s. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. **Int J Oral Sci**, v.11, n. 3, p. 1-13, 2019.

PATIL, V. S.; PATIL, V. P.; GOKHALE, N.; ACHARYA, A. *et al.* Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury. **J Clin Diagn Res**, v.10, n. 4, p. Bc12-16, Apr 2016.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE: 2013 : percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicasl : Brasil, grandes regiões e unidades da federação / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : **IBGE**, 2014. 177p

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : **IBGE**, 2020. 66p.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE: 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : **IBGE**, 2020.

PRASUN, P. J. B. e. B. A.-M. B. o. D. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1866, n. 10, p. 165838, 2020.

REHER, V. G.; ZENÓBIO, E. G.; COSTA, F. O.; REHER, P. *et al.* Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. **J Oral Sci**, v. 49, n. 4, p. 271-276, Dec 2007.

ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. L. J. T. a. i. c. d.

Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017.

SAMPAIO-MAIA, B.; CALDAS, I. M.; PEREIRA, M. L.; PÉREZ-MONGIOVI, D. *et al.* The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. **Adv Appl Microbiol**, v. 97, p. 171-210, 2016.

SANSBURY, B. E.; HILL, B. G. Antiobesogenic role of endothelial nitric oxide synthase. *In: Vitamins & Hormones*: Elsevier, 2014. v. 96, p. 323-346.

SANSBURY, B. E.; HILL, B. G. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. **Free Radic Biol Med**, v. 73, p. 383-399, 2014.

SUNDAR, N. M.; KRISHNAN, V.; KRISHNARAJ, S.; HEMALATHA, V. T. *et al.* Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study. **J Clin Diagn Res**, v. 7, n. 6, p. 1223-1227, Jun 2013.

TAHERI, P.; MOHAMMADI, F.; NAZERI, M.; ZAREI, M. R. *et al.* Nitric oxide role in anxiety-like behavior, memory and cognitive impairments in animal model of chronic migraine. **Heliyon**, v. 6, n. 12, p. e05654, 2020.

TIMONEN, P.; NISKANEN, M.; SUOMINEN-TAIPALE, L.; JULA, A. *et al.* Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. **J Dent Res**, v. 89, n. 10, p. 1068-1073, Oct 2010.

TODA, N.; OKAMURA, T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview. **J Clin Pharmacol**, v. 53, n. 12, p. 1228-1239, 2013.

TOY, V.; USLU, M. J. N. J. o. C. P. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. **Niger J Clin Pract**, v. 22, n. 4, p. 445-445, 2019.

VAN DYKE, T. E. J. M. a. o. m. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. **Mol Aspects Med**, v. 58, p. 21-36, 2017.

VIGITEL BRASIL 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2020.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. d. C. G.; COSTA, N. M. B.; MINIM, V. P. R. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

WANG, Y.; HUANG, X.; HE, F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. **Exp Ther Med**, v. 18, n. 5, p. 3929-3935, Nov 2019.

WAJCHENBERG, B. L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 514-519, 2002.

WŁODARSKI, A.; STRYCHARZ, J.; WRÓBLEWSKI, A.; KASZNICKI, J. *et al.* The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 18, p. 6902, 2020.

WU, C. Z.; YUAN, Y. H.; LIU, H. H.; LI, S. S. *et al.* Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p. 204, Jul 11 2020.

XU, H.; LI, X.; ADAMS, H.; KUBENA, K. *et al.* Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 1, p. 128, 2018.

YUCE, H. B.; GOKTURK, O.; TURKAL, H. A.; INANIR, A. *et al.* Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. **J Oral Sci**, V. 59, n. 3, p. 397-404, 2017.

ZHAO, Y.; VANHOUTTE, P. M.; LEUNG, S. W. J. J. o. p. s. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. **J Pharmacol Sci**, v. 129, n. 2, p. 83-94, 2015.