

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 22/06/2028



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

CAROLINA SAYURI WAJIMA

**EFEITOS BIOLÓGICOS DO EXTRATO DE ERVA-MATE
(*ILEX PARAGUARIENSIS* A. ST.-HIL.) SOBRE A
PERIODONTITE APICAL EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

Araçatuba - SP
2026

CAROLINA SAYURI WAJIMA

**EFEITOS BIOLÓGICOS DO EXTRATO DE ERVA-MATE
(*ILEX PARAGUARIENSIS* A. ST.-HIL.) SOBRE A
PERIODONTITE APICAL EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Biomateriais

Orientador(a): Prof. Dr. Luciano Tavares
Angelo Cintra

Coorientador(a): Prof. Dr. Roberta
Okamoto

**Araçatuba - SP
2026**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

W145e Wajima, Carolina Sayuri.
Efeitos biológicos do extrato de erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) sobre a periodontite apical em ratos Wistar diabéticos / Carolina Sayuri Wajima. – Araçatuba, 2026
65 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientador: Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra
Orientadora: Profa. Roberta Okamoto

1. Periodontite periapical 2. *Ilex paraguariensis*
3. *Diabetes mellitus* I. T.

Black D15
CDD 617.6

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, e, em especial, à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Prof. Alberto Carlos Botazzo Delbem, e do vice-diretor, Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de Mestrado (Processo nº 2023/13400-9) e da bolsa de estágio no exterior (Processo nº 2024/13344-4) durante este período. Obrigada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano Tavares Angelo Cintra. Muito obrigada por me receber no seu grupo, por sempre confiar no meu trabalho e por dedicar tanto tempo ao meu aprendizado, desde a minha iniciação científica até hoje, no mestrado, orientando-me por 6 anos. Tempo esse em que fui capaz de me descobrir na ciência e aprender muito com o senhor, que, mesmo muito ocupado, sempre esteve presente para esclarecer as minhas dúvidas, que nunca foram poucas. O senhor sempre será um exemplo e uma referência acadêmica, tanto no âmbito profissional quanto no pessoal. Não poderia deixar de citar todas as vezes em que o senhor confiou em mim, quando pensei que não seria capaz, quando me permitiu sonhar e me ajudou a concretizar esses sonhos, além de vibrar com minhas conquistas. Sou muito grata pela vida ter me apresentado ao senhor e por poder ter aprendido tanto. A nossa história não terminará no mestrado; ainda iremos trabalhar muito juntos. Obrigada!

Ao Prof. Dr. Renan Dal Fabbro, eu gostaria muito de agradecer pela sua presença em mais uma etapa da minha vida, já que o senhor participou de muitas outras tão importantes quanto. Quando me ajudou a realizar o intercâmbio para a Universidade de Michigan, ainda na graduação, e depois, durante o mestrado. Algumas das minhas palavras ao senhor já foram entregues em uma cartinha de despedida, mas não posso deixar de mencionar o quanto sou inspirada. Mesmo com tantas demandas, o senhor está sempre ajudando e ensinando todos ao seu redor. A minha experiência em Michigan foi incrível e me ajudou a crescer profissionalmente e, principalmente, pessoalmente, e devo grande parte disso à sua ajuda. Espero, no futuro, poder ajudar e transformar um pouquinho a vida das pessoas, como fui ajudado. Obrigada, grande PI!

Ao Prof. Dr. João Eduardo Gomes-Filho, eu agradeço imensamente por ter aceitado o convite e por participar de uma etapa tão importante na minha vida, tanto pessoal quanto profissional. Eu, assim como tantos alunos de graduação e pósgraduação, admiro muito o senhor pela serenidade, pela calma e pelas palavras acolhedoras, muitas vezes com um simples “Bom dia”, em meio a um ambiente de tantas cobranças individuais. O senhor é uma grande inspiração para mim. Sendo uma pessoa naturalmente agitada, procuro aprender com seu exemplo a conduzir a vida acadêmica com mais tranquilidade e maturidade, aproveitando cada etapa do caminho, seja ela boa ou desafiadora, e aprendendo com todas elas. Obrigada por todo o ensinamento!

À equipe de Laboratório, Carolina, Cristiane, Laís, Pedro, Flávio, Juliana, Mariana, Lucas, Marcos, Almir, Heloisa, Verônica, com quem compartilhei o dia a dia durante a iniciação científica e o mestrado. Muito obrigada pela ajuda na manutenção diária dos animais; eu nunca teria conseguido sozinha. Em especial, a Verônica, minha primeira aluna de iniciação científica, com quem tive o prazer de coorientar, uma aluna proativa e brilhante que me ajudou em todas as etapas. Obrigada a todos os funcionários e estagiários da Faculdade de Odontologia de Araçatuba pela ajuda, acolhimento e organização e por fazerem funcionar os diversos setores da nossa faculdade. Agradeço especialmente a Karen, Autran, Carlos e Jorge por toda a ajuda nos bastidores.

Um agradecimento especial também ao Prof. Dr. Bottino e à Dra. Caroline Anselmi e Dra. Jinping, por me receberem na Universidade de Michigan durante o meu intercâmbio de mestrado. Foi uma experiência incrível e de grande crescimento. Foi um verdadeiro presente aprender tanto com todos do Bottino’s Lab e conviver com pessoas tão dedicadas e inspiradoras. Levarei comigo todos os ensinamentos e as experiências vividas nesse período. Muito obrigada!

À minha família, em especial ao meu marido agora, à minha irmã, à minha mãe, aos meus sogros e à minha tia. Por último, mas não menos importante, às minhas filhas felinas, que me supervisionaram enquanto escrevia este trabalho. Eu sei que posso contar com vocês nos momentos de alegria, mas também nos de angústia. Muito obrigada por sempre acreditarem em mim e nas minhas escolhas e por sonharem e vibrarem com todas as minhas conquistas — nossas conquistas. Sem

uma base, nada seria possível. Todos vocês são um presente de Deus e é maravilhoso poder dividir a vida com vocês

“Tudo o que é seu encontrará uma maneira de chegar até você”

Chico Xavier

RESUMO

WAJIMA, C. S. **Efeitos biológicos do extrato de erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) sobre a periodontite apical em ratos Wistar diabéticos.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

O objetivo foi avaliar o potencial biológico do extrato de erva-mate (*Ilex paraguariensis*, EM) associado à periodontite apical (PA) em ratos Wistar diabéticos (D) mimetizando o uso habitual da erva. Foram utilizados 64 ratos Wistar machos, divididos em 8 grupos: Grupo controle (CO), tratado com EM (EM); PA; PA+EM; D; D+EM; D+PA; e D+PA+EM. O diabetes mellitus (DM) foi induzido no dia 0 com estreptozotocina (35 mg/kg) e, 7 dias após, iniciou-se a administração oral de EM (80 mg/kg/dia). A PA (dia 35) foi induzida por quatro exposições pulpares. Na eutanásia (dia 65), amostras sanguíneas foram coletadas para hemograma, IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-10 (ELISA), capacidade antioxidante total (CAT) e análise de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). As hemimandíbulas direitas foram analisadas histologicamente quanto ao infiltrado inflamatório e à extensão das lesões, e as hemimaxilas direitas quanto ao volume ósseo periapical (microtomografia computadorizada). Durante o experimento, foram monitorados o peso corporal e a glicemia. Os resultados foram submetidos a testes estatísticos específicos para cada caso (5%). Os animais normoglicêmicos apresentaram ganho de peso progressivo, enquanto os D mantiveram o peso estável ($p < 0.0001$). A hiperglicemia confirmou a indução do DM ($p < 0,0001$). As lesões periapicais foram agravadas pela presença do DM, com maior infiltrado, maior extensão da lesão e maior perda de volume ósseo no grupo D+PA ($p < 0,05$). A associação da EM nos grupos PA+EM e D+PA+EM, resultou em lesões menos severas comparado aos PA e D+PA, respectivamente ($p < 0,05$). O número de plaquetas aumentou no grupo D+PA em relação aos grupos normoglicêmicos ($p < 0,05$). Os leucócitos e os linfócitos foram maiores no grupo PA e no PA+EM, em comparação aos CO e EM ($p < 0,05$). Porém, o grupo PA+EM não diferiu estatisticamente do grupo PA nem do CO ($p > 0,05$). O grupo D+PA apresentou o maior aumento de leucócitos, linfócitos e neutrófilos entre todos os grupos ($p < 0,05$). Porém, a associação D+PA+EM controlou o aumento dos os três tipos celulares ($p < 0,05$). A presença da PA aumentou os níveis séricos de IL-6, TNF- α e IL-1 β e diminuiu os de IL-10 ($p < 0,05$), com efeito mais pronunciado nos animais diabéticos ($p < 0,05$). A EM

foi capaz de controlar a expressão de IL-6 nos grupos PA+EM ($p<0,0001$) e D+PA+EM ($p=0,0022$), e a de TNF- α no grupo D+PA+EM ($p=0,0279$). O TBARS foi aumentado na presença do DM ($p<0,0001$) e da PA ($p<0,0001$), com maior valor no grupo D+PA ($p<0,05$). O TBARS diminuiu nos grupos PA+EM e D+PA+EM, em relação aos PA e D+PA, respectivamente ($p<0,05$). A CAT foi menor na presença do DM ($p<0,001$) e da PA ($p<0,001$). Conclui-se que a EM foi capaz de atenuar os efeitos deletérios ocasionados pela associação entre PA e DM, controlando a expressão sérica de IL6 e TNF- α , os valores de leucócitos, neutrófilos e linfócitos, bem como o estresse oxidativo, por meio da redução da peroxidação lipídica. Adicionalmente, foi associado a um menor grau de severidade da PA, com menor infiltrado inflamatório e menos reabsorção óssea.

Palavras-chave: Periodontite apical. *Ilex paraguariensis*. Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

WAJIMA, C. S. **Biological effects of yerba mate extract (*Ilex paraguariensis* A. St.Hil.) on apical periodontitis in diabetic Wistar rats.** 2026. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

The aim was to evaluate the biological properties of yerba mate (*Ilex paraguariensis*, YM) associated with apical periodontitis (AP) in diabetic (D) Wistar rats, mimicking the habitual use of the herb. Sixty-four male Wistar rats were used and divided into eight groups: Control (CO), YM-treated (YM), AP, AP+YM, D, D+YM, D+AP, and D+AP+YM. Diabetes mellitus (DM) was induced (day 0) by streptozotocin (35 mg/kg), and YM oral administration (80 mg/kg/day) began 7 days later. AP was induced (day 35) by four pulp exposures. At euthanasia (day 65), blood samples were collected for blood count, IL-6, TNF- α , IL-1 β , and IL-10 (ELISA), total antioxidant capacity (TAC), and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). The right hemimandibles were histologically analyzed for inflammatory infiltrate and lesion extension, while the right hemimaxillae were evaluated for periapical bone loss volume by micro-computed tomography. Body weight and blood glucose levels were monitored throughout the experiment. Data were analyzed using specific statistical tests for each dataset (5% significance level). Normoglycemic animals showed progressive body weight gain, whereas D animals maintained stable body weight ($p < 0.0001$). Hyperglycemia confirmed DM induction ($p < 0.0001$). Periapical lesions were aggravated by DM, with greater inflammatory infiltrate, lesion extension, and bone loss volume in the D+AP group ($p < 0.05$). The association of YM in the AP+YM and D+AP+YM groups resulted in less severe lesions compared to AP and D+AP, respectively ($p < 0.05$). Platelet count increased in the D+AP group compared to the normoglycemic groups ($p < 0.05$). Leukocyte and lymphocyte counts were higher in the AP and AP+YM groups compared with the CO and YM groups ($p < 0.05$). However, the AP+YM group did not differ significantly from either the AP or CO groups ($p > 0.05$). The D+AP group exhibited the greatest increase in leukocyte, lymphocyte, and neutrophil counts among all groups ($p < 0.05$). However, the D+AP+YM association attenuated the increase in all three cell types ($p < 0.05$). The presence of AP increased serum levels of IL-6, TNF- α , and IL-1 β , while reducing IL-10 levels ($p < 0.05$), with a more pronounced effect in diabetic animals ($p < 0.05$). YM was able to modulate IL-6 expression in the AP+YM ($p < 0.0001$) and

D+AP+YM ($p=0.0022$) groups, as well as TNF- α expression in the D+AP+YM group ($p=0.0279$). TBARS levels were increased in the presence of DM ($p<0.0001$) and AP ($p<0.0001$), with the highest values observed in the D+AP group ($p<0.05$). TBARS levels were reduced in the AP+YM and D+AP+YM groups compared with the AP and D+AP groups, respectively ($p<0.05$). Catalase (CAT) activity was lower in the presence of DM ($p<0.001$) and AP ($p<0.001$). In conclusion, YM attenuated the deleterious effects associated with the combination of AP and DM by modulating serum IL-6 and TNF- α expression, reducing leukocyte, neutrophil, and lymphocyte counts, and mitigating oxidative stress through decreased lipid peroxidation. Additionally, YM was associated with a lower severity of AP, characterized by reduced inflammatory infiltrate and decreased bone resorption.

Keywords: Apical periodontitis. *Ilex paraguariensis*. Diabetes mellitus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho experimental e principais achados do estudo	21
Figura 2 – Delineamento experimental	24
Figura 3 – Fotomicrografia das lesões periapicais mandibulares	34
Figura 4 – Imagens reconstruídas por micro-CT das lesões periapicais maxilares	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultado da glicemia em jejum dos animais normoglicêmicos	31
Tabela 2 – Resultado da glicemia em jejum dos animais diabéticos	32
Tabela 3 – Média e desvio padrão dos parâmetros sanguíneos de todos os grupos experimentais	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Divisão dos grupos experimentais

23

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resultado da evolução percentual do ganho de peso corporal	30
Gráfico 2 – Resultado da glicemia em jejum	31
Gráfico 3 – Resultados do infiltrado inflamatório e extensão das lesões periapicais	34
Gráfico 4 – Resultado do volume periapical (micro-CT)	36
Gráfico 5 – Resultado das citocinas inflamatórias séricas IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-10	38
Gráfico 6 – Resultado da capacidade antioxidante total (CAT)	42
Gráfico 7 – Resultado da medição de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)	43

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Comitê de Ética

64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEs	Produção dos produtos finais de glicação avançada
CAT	Capacidade antioxidante total
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular
CO	Grupo controle
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
D	Diabético
D+EM	Diabético tratado com erva-mate
D+PA	Diabético com periodontite apical induzida
D+PA+EM	Diabético com periodontite apical induzida e tratado com erva-mate
DM	Diabete mellitus
DP	Doença periodontal
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EM	Erva-mate
EROs	Espécies reativas de oxigênio
H & E	Hematoxilina e eosina
Hb	Hemoglobina
HbA1	Hemoglobina glicada
He	Hemácias
IL-10	Interleucina-10
IL-1 β	Interleucina-1-beta
IL-6	Interleucina-6
MDA	Malondialdeído
MMPs	Metaloproteinases de matriz
NF- κ B	Fator Nuclear kappa-potenciador de células B ativadas
PA	Periodontite apical
PA+EM	Periodontite apical induzida e tratado com erva-mate
PLT	Número de plaquetas
STZ	Estreptozotocina
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VCM	Volume corpuscular médio

VG Volume globular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.1 ANIMAIS	22
2.2 INDUÇÃO DO DIABETES MELLITUS E FORMAÇÃO DOS GRUPOS	22
2.3 ADMINISTRAÇÃO DE ERVA-MATE (<i>ILEX PARAGUARIENSIS</i>).....	24
2.4 INDUÇÃO DA PERIODONTITE APICAL	25
2.5 EUTANÁSIA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS	25
2.6 AVALIAÇÃO DO PESO CORPÓREO	26
2.7 AVALIAÇÃO DA GLICEMIA EM JEJUM	26
2.8 AVALIAÇÃO DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS (IL-6, TNF- α , IL-1 β E IL-10)	26
2.9 AVALIAÇÃO DO HEMOGRAMA.....	27
2.10 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO	27
2.11 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E HISTOMÉTRICA DAS LESÕES PERIAPICAIS	28
2.12 AVALIAÇÃO DO VOLUME ÓSSEO PERIAPICAL PELA MICROTOMOGRAFIA	28
COMPUTADORIZADA (MICRO-CT)	28
2.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
3 RESULTADOS.....	30
3.1 EVOLUÇÃO PERCENTUAL DO GANHO DE PESO CORPORAL	30
3.2 GLICEMIA EM JEJUM	30
3.3 INFILTRADO INFLAMATÓRIO EXTENSÃO DAS LESÕES PERIAPICAIS	33
3.4 PERDA DE VOLUME ÓSSEO PERIAPICAL (MICRO-CT).....	35
3.5 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS (IL-6, TNF- α , IL-1 β E IL-10).....	36
3.6 HEMOGRAMA	38
3.7 ESTRESSE OXIDATIVO SISTÊMICO	41
3.7.1 Capacidade antioxidante total (CAT).....	41

3.7.2 Medição de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	42
4 DISCUSSÃO.....	44
5 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO	65

1 INTRODUÇÃO

A presença de infecções orais já vem sendo fortemente associada ao desenvolvimento e à progressão de doenças sistêmicas e autoimunes (Astolphi *et al.*, 2013, 2015; Cintra *et al.*, 2013, 2014a, 2014b, 2014c; Damiani *et al.*, 2024; de Barros *et al.*, 2025). No contexto da Endodontia, uma das lesões de elevada prevalência mundial, afetando 52% da população adulta (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2021) é a periodontite apical (PA), que é caracterizada como uma reação inflamatória dos tecidos periapicais desencadeada após a necrose pulpar e a subsequente infecção do sistema de canais radiculares (Kakehashi, 1965). A PA torna-se uma grande problemática de saúde pública, uma vez que também está fortemente associada a alterações sistêmicas relevantes, como a liberação de mediadores inflamatórios (Gazivoda *et al.*, 2009, de Brito *et al.*, 2012, Jakovljevic *et al.*, 2015), como por exemplo a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 beta (IL-1 β), que acabam sendo disseminadas pela corrente sanguínea e exercendo efeito sistêmicos (Cintra *et al.*, 2014a; Samuel *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2010; Takano *et al.*, 2010; Segura-Egea *et al.*, 2015). Além de também estar relacionada com o aumento do estresse oxidativo (HernándezRíos *et al.*, 2017) e alterações de células inflamatórias circulantes (Samuel *et al.*, 2018). Dessa forma, a PA estabelece uma relação bidirecional com a saúde sistêmica do indivíduo (Cintra *et al.*, 2018), uma vez que há semelhanças entre as vias biológicas envolvidas nas infecções orais e as observadas em doenças autoimunes (Akalin *et al.*, 2008; Cintra *et al.*, 2014b; Sun *et al.*, 2010; Takano *et al.*, 2010).

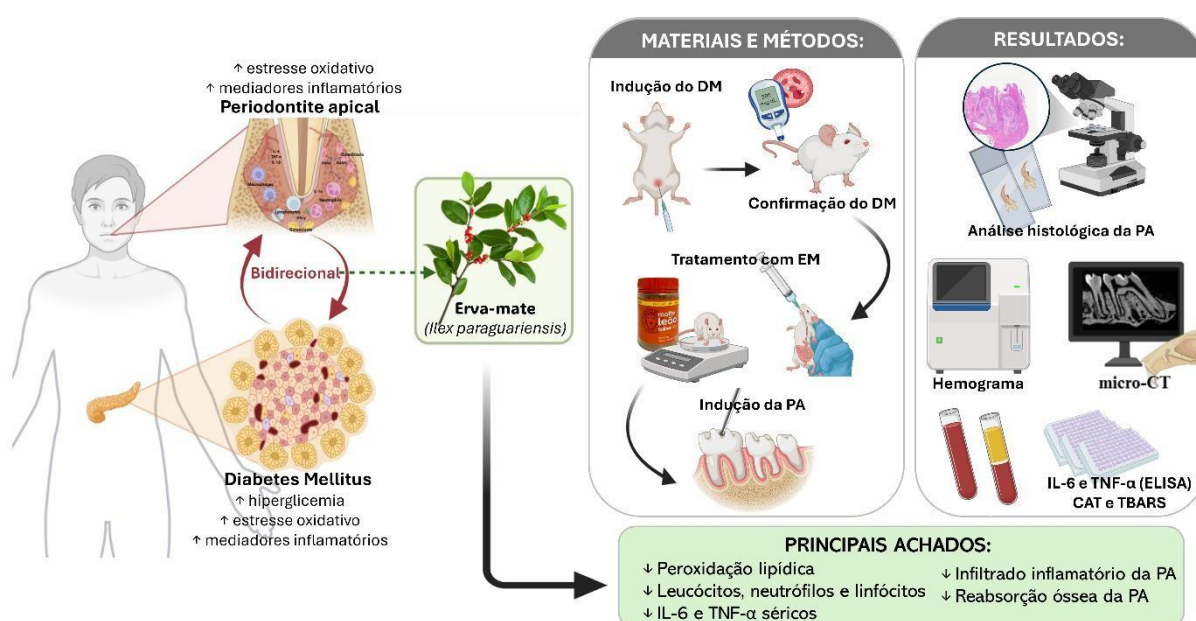
Uma das doenças que têm aumentado de forma expressiva nas últimas décadas é o diabetes mellitus (DM), com projeções indicando que afetará mais de 693 milhões de pessoas em 2045 (Wild *et al.*, 2004; Cho *et al.*, 2017). O DM é definido como um grupo de doenças metabólicas, caracterizado pela hiperglicemia, devido a um defeito na secreção de insulina, na sua ação ou em ambos (American Diabetes Association, 2013). Estudos demonstram que indivíduos diabéticos apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias na circulação plasmática, como IL-6, TNF- α e IL-1 β (Samuel *et al.*, 2014; Segura-Egea *et al.*, 2015), que podem potencializar quadros inflamatórios. Além de ser um dos principais problemas de saúde global, o DM mantém uma relação bidirecional com lesões de PA, uma vez que

essas lesões orais são capazes de potencializar ainda mais a inflamação sistêmica presente nos indivíduos diabéticos, e aumentando, mais uma vez, a necessidade de insulina por parte do indivíduo diabético (Taylor, 2001; Cintra *et al.*, 2014b; Dhamija *et al.*, 2024). A presença do DM também está relacionada a um pior resultado do tratamento do canal radicular (Segura-Egea *et al.*, 2019), uma vez que a hiperglicemia reduz a angiogênese e prejudica o metabolismo ósseo, levando ao atraso no reparo periapical (Nagendrababu *et al.*, 2019; Gupta *et al.*, 2020a; Segura-Egea *et al.*, 2022; Martinho *et al.*, 2021). Revelando porque pacientes diabéticos apresentam três vezes mais chances de desenvolver as lesões de PA (Saleh, Xue e Katz, 2020), bem como associadas a um grau de severidade maior (Fouad *et al.*, 2002; Iwama *et al.*, 2003). Com isso, maior atenção e compreensão da associação entre PA e esta doença sistêmica podem ajudar dentistas e médicos a desenvolver propostas terapêuticas inovadoras.

Com o objetivo de mitigar os efeitos deletérios do DM, o estudo de substâncias naturais tem ganhado destaque na busca por compostos com potencial antidiabético (Silva *et al.*, 2002; Luceford e Gugliucci, 2005; Zanatta *et al.*, 2007; Cazarolli *et al.*, 2008; Folador *et al.*, 2010). Nesse contexto, a erva-mate (EM, *Ilex paraguariensis*, A. ST. Hil., 1822) é uma árvore perene da família Aquifoliaceae, nativa da América do Sul (Rocha *et al.*, 2018). Ela é amplamente consumida, com milhões de pessoas bebendo de 1 a 2 litros de infusão diariamente (Bastos *et al.*, 2007; Heck e Meija, 2007). A EM possui diversos efeitos fisiológicos benéficos, principalmente atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, hipolipemiantes, antidiabéticas, anticancerígenas, neuroprotetoras e de proteção cardiovascular (Gan *et al.*, 2018; Hongli *et al.*, 2012). Seus principais fitoquímicos são compostos fenólicos, saponinas, metilxantinas, flavonoides (rutina e quercetina), diglicosídeos de luteolina, taninos e cafeoilquínicos, como o ácido clorogênico e seus isômeros (Carini *et al.*, 1998; Ricco, Wagner e Gurni, 1991; Filip *et al.*, 2001; Cardozo-Junior *et al.*, 2007). O seu conteúdo polifenólico mostrou estar fortemente relacionado à sua capacidade antioxidante geral (Bianchi e Antunes, 1999), e um recente estudo, demonstrou que a EM foi capaz de diminuir o estresse oxidativo causado pela presença da PA em ratos Wistar, bem como diminuiu a severidade das lesões de PA (Wajima *et al.*, 2026).

Conforme descrito na literatura, o DM apresenta elevada prevalência mundial e constitui um importante problema de saúde pública. Paralelamente, a PA é uma infecção oral de alta prevalência que acomete milhões de indivíduos. Com isso, já que ambas as condições são capazes de promover desequilíbrio sistêmico (Cintra *et al.*, 2021) e estabelecem uma relação bidirecional amplamente documentada, faz-se necessário estudos adicionais, especialmente voltados ao desenvolvimento de terapias capazes de minimizar os efeitos sistêmicos associados a essas doenças. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo inédito avaliar o potencial biológico do extrato de EM associado à PA em ratos Wistar em modelo de DM, mimetizando o uso habitual da erva (Figura 1).

Figura 1- Desenho experimental e principais achados do estudo



Fonte: Elaborada pela própria autora por meio do site BioRender.com

A relação bidirecional entre o Diabetes Mellitus (DM) e a periodontite apical (PA) está associada ao aumento do estresse oxidativo e dos mediadores inflamatórios. Neste estudo, foram realizadas a indução do DM (estreptozotocina, 35 mg/kg), a confirmação do DM por meio da aferição glicêmica, a administração da EM (80 mg/kg/dia) e a indução das lesões periapicais. Foram realizadas análises histológicas (hemimandíbula direita) e de micro-CT (hemimaxila direita) das lesões de PA. No sangue, foram analisados o hemograma, a dosagem de IL-6 e TNF- α e o estresse oxidativo pela capacidade antioxidante total (CAT) e pelas substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A administração de EM foi capaz de controlar os impactos deletérios, sistêmicos e locais decorrentes da associação entre PA e DM.

5 CONCLUSÃO

A administração oral de erva-mate, antes e durante o desenvolvimento da PA, foi capaz de modular a resposta inflamatória na presença de lesões periapicais e de diabetes mellitus. Sistemicamente, controlou os níveis séricos de mediadores inflamatórios e de células inflamatórias circulantes, além de atenuar a peroxidação lipídica. Localmente, promoveu a diminuição da severidade das lesões periapicais, resultando em menor infiltrado inflamatório e menor reabsorção óssea nos animais normoglicêmicos e diabéticos.

REFERÊNCIAS

- Adane T, Asrie F, Getaneh Z, Getawa S. White blood cells and platelet profiles of diabetic patients at University of Gondar specialized referral hospital: a comparative cross-sectional study. *J Clin Lab Anal*. 2021;35.
- Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2008;53(1):44-52.
- Akinzegun A, Olusola DA, Sarah JO, Olajumoke O, Adewumi A, Majeed O, et al. Mean platelet volume and platelet counts in type 2 diabetes mellitus on treatment and nondiabetic controls in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2014;12.
- Almeda-Ojeda O. Relationship of IL-1 β in apical periodontitis: a systematic review. *J Dent Health Oral Res*. 2024.
- Alshwaimi E, Purcell P, Kawai T, Sasaki H, Oukka M, Campos-Neto A, et al. Regulatory T cells in mouse periapical lesions. *J Endod*. 2009;35(9):1229-1233.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-S74.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 36, supl. 1, p. S67–S74, 2013.
- Anesini C, Ferraro G, Filip R. Peroxidase-like activity of *Ilex paraguariensis*. *Food Chem*. 2006;97:459-464.
- Arçari DP, Bartchewsky W, Santos TW, Oliveira KA, De Oliveira CC, Gotardo EM, et al. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high-fat diet-induced obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335:110-115.
- Arkew M, Yemane T, Mengistu Y, Gemechu K, Tesfaye G. Hematological parameters of type 2 diabetic adult patients at Debre Berhan referral hospital, Northeast Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16.
- Astolph RD, Curbete MM, Chiba FY, et al. Periapical lesions decrease insulin signaling in rat skeletal muscle. *J Endod*. 2015;41(8):1305-1310.
- Astolph RD, Curbete MM, Colombo NH, et al. Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance. *J Endod*. 2013;39(5):648-652.
- Azuma MM, Cardoso CBM, Samuel RO, et al. Omega-3 fatty acids alter systemic inflammatory mediators caused by apical periodontitis. *J Endod*. 2021;47(2):272-277.
- Azuma MM, Gomes-Filho JE, Cardoso CBM, et al. Omega-3 fatty acids reduce the triglyceride levels in rats with apical periodontitis. *Braz Dent J*. 2018;29:173-178.

Balera Brito VG, Chaves-Neto AH, Landim de Barros T, Penha Oliveira SH. Soluble yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract enhances in vitro osteoblastic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Ethnopharmacol.* 2019;244.

Bambo G, Asmelash D, Alemayehu E, Gedefie A, Duguma T, Kebede S. Changes in selected hematological parameters in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2024;11.

Barcelos RCS, et al. Apical periodontitis induces changes in oxidative stress parameters and increases Na⁺/K⁺-ATPase activity in adult rats. *Arch Oral Biol.* 2020;118.

Bastos DHM, Oliveira DM, Matsumoto RLT, Oliveira PC, Ribeiro ML. Yerba mate: pharmacological properties, research and biotechnology. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol.* 2007;1(1):37-46.

Bastos DH, Saldanha LA, Catharino RR, et al. Phenolic antioxidants identified by ESIMS from yerba maté (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camellia sinensis*) extracts. *Molecules.* 2007;12(3):423-432.

Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr.* 1999;12(2):123-130.

Boaventura BCB, Di Pietro PF, Klein GA, Stefanuto A, De Moraes EC, De Andrade F, et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetes and prediabetic individuals. *J Funct Foods.* 2013;5:1057-1064.

Boaventura BCB, Di Pietro PF, Stefanuto A, Klein GA, De Moraes EC, De Andrade F, et al. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention on oxidative stress biomarkers in dyslipidemic individuals. *Nutrition.* 2012;28:657-664.

Boaventura BC, Da Silva EL, Liu RH, Prudêncio E, Di Pietro PF, Becker AM, et al. Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) infusion obtained by freeze concentration technology on antioxidant status of healthy individuals. *LWT Food Sci Technol.* 2015;62(2):948-954.

Brasilino MDS, Stringhetta-Garcia CT, Pereira CS, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves bone formation in the alveolar socket healing after tooth extraction in rats. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1449-1461.

Burris KP, Harte FM, Davidson PM, Stewart CN, Zivanovic S. Composition and bioactive properties of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.): a review. *Chil J Agric Res.* 2012;72:268-275.

Cantiga-Silva C, Estrela C, Segura-Egea JJ, Azevedo JP, de Oliveira PHC, Cardoso CBM, et al. Inflammatory profile of apical periodontitis associated with liver fibrosis in rats: histological and immunohistochemical analysis. *Int Endod J.* 2021;54(8):1353-1361.

Carini M, Facino RM, Aldini G, Calloni M, Colombo L. Characterization of phenolic antioxidants from maté (*Ilex paraguariensis*) by liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1998;12:1813-1819.

Cardozo-Junior EL, Ferrarese-Filho O, Ferrarese MLL, Donaduzzi CM, Sturion JA. Methylxanthines and phenolic compounds contents in mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) progenies grown in Brazil. *J Food Compos Anal.* 2007;20:1-10.

Carmo LS, Rogero MM, Cortez M, et al. The effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) consumption on IL-1, IL-6, TNF- α and IL-10 production by bone marrow cells in Wistar rats fed a high-fat diet. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013;83(1):26-35.

Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15:44-54.

Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci.* 2006;48:195-199.

Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MSRB, Folador P, Damazio RG, et al. Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis. *Mini Rev Med Chem.* 2008;8:1032-1038.

Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.

Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz IOA, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res.* 2018;32(1):e68.

Cintra LTA, Facundo ACS, Azuma MM, et al. Pulpal and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats. *Clin Oral Investig.* 2013;17(6):1595-1599.

Cintra LTA, Gomes MS, da Silva CC, Faria FD, Benetti F, Cosme-Silva L, et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology.* 2021;109:741-769.

Cintra LTA, Samuel RO, Azuma MM, et al. Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clin Oral Investig.* 2014a;18(9):2123-2128.

Cintra LTA, Samuel RO, Facundo AC, et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J.* 2014b;47(3):228-237.

Cintra LTA, Facundo ACS, Prieto AK, et al. Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J Endod*. 2014c;40(8):1139-1144.

Cintra LTA, Samuel RO, Azuma MM, et al. Multiple apical periodontitis influences serum levels of cytokines and nitric oxide. *J Endod*. 2016;42(5):747-751.

Clough BH, Ylostalo J, Browder E, McNeill EP, Bartosh TJ, Rawls HR, et al. Theobromine upregulates osteogenesis by human mesenchymal stem cells in vitro and accelerates bone development in rats. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):298-310.

Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Coutinho MS, Ervolino E, Garbin CA, et al. Periodontal disease decreases insulin sensitivity and insulin signaling. *J Periodontol*. 2012;83:864-870.

Cosme-Silva L, Dal-Fabbro R, Cintra LTA, et al. Reduced bone resorption and inflammation in apical periodontitis evoked by dietary supplementation with probiotics in rats. *Int Endod J*. 2020;53:1084-1092.

Cotti E, Dessì C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod*. 2011;37:1624-1629.

Dal-Fabbro R, Cosme-Silva L, Capalbo LC, et al. Excessive caffeine intake increases bone resorption associated with periapical periodontitis in rats. *Int Endod J*. 2021;54(10):1861-1870.

Dal-Fabbro R, Marques-de-Almeida M, Cosme-Silva L, Ervolino E, Cintra LTA, Gomes-Filho JE. Chronic alcohol consumption increases inflammation and osteoclastogenesis in apical periodontitis. *Int Endod J*. 2019;52(3):329-336.

Damiani BAM, Pinto KP, Ferreira CMA, et al. Apical periodontitis as an aggravating factor of rheumatoid arthritis severity: an animal study. *Int Endod J*. 2024;57(11):1669-1681.

Darko SN, Yar DD, Owusu-Dabo E, et al. Variations in levels of IL-6 and TNF- α in type 2 diabetes mellitus between rural and urban Ashanti region of Ghana. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:50.

de Barros Morais Cardoso C, Wajima CS, Cantiga-Silva C, et al. Rheumatoid arthritis exacerbates apical periodontitis in Wistar rats, increasing IL-17, TNF- α , TRAP, and RANKL levels. *Odontology*. 2026 Apr;114(2):913-923

De Brito LC, Teles FR, Teles RP, et al. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *J Endod*. 2012;38(4):481-485.

Dessaune Neto N, Porpino MTM, Antunes HDS, et al. Pro-inflammatory and antiinflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170455.

Dhamija R, Tewari S, Gill P, Monga N, Mittal S, Duhan J. Association of apical periodontitis with glycated hemoglobin levels and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Endod.* 2025;51(2):124-131.

Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285.

Ferreira LL, Gomes-Filho JE, Sumida DH, et al. Diabetic rats present high mean platelet count in the presence of oral infections. *Braz Dent J.* 2017;28(5):548-551.

Fierro JA. Diabetic nephropathy: pathophysiology, diagnosis, clinical evolution and epidemiology. *Rev Med Clin Las Condes.* 2009;20:639-650.

Filip R, Lotito SB, Ferraro G, Fraga CG. Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species. *Nutr Res.* 2000;20(10):1437-1446.

Folador P, Cazarolli LH, Gazola AC, Reginatto FH, Schenkel EP, Silva FRMB. Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from roots of *Wilbrandia ebracteata* in non-diabetic rats. *Fitoterapia.* 2010;81:1180-1187.

Fouad AF, Khan AA, Silva RM, Kang MK. Genetic and epigenetic characterization of pulpal and periapical inflammation. *Front Physiol.* 2020;11:21.

Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod.* 2002;28:816.

Gan RY, Zhang D, Wang M, Corke H. Health benefits of bioactive compounds from the genus *Ilex*, a source of traditional caffeinated beverages. *Nutrients.* 2018;10(11):1682.

Gao H, Liu Z, Wan W, Qu X, Chen M. Aqueous extract of yerba mate reduces atherosclerotic risk factors in a rat hyperlipidemia model. *Phytother Res.* 2013;27(8):1225-1231.

Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35(1):60-62.

Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(7):605-611.

Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, et al. Differential white blood cell count and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of cross-sectional and prospective studies. *PLoS One*. 2010;5(10):e13405.

Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011;3.

Griffin G, Newton G, Tarrio M, Bu D, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *J Immunol*. 2012;188:6287-6299.

Gnoatto SCB, Bassani VL, Coelho GC, Schenkel EP. Influence of extraction method on methylxanthine content in yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae). *Quim Nova*. 2007;30(2):304-307.

Gugliucci A, Bastos DH, Schulze J, Souza MF. Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. *Fitoterapia*. 2009;80:339-344.

Gugliucci A, Menini T. Botanical extracts of *Achyrocline satureioides* and *Ilex paraguariensis* prevent methylglyoxal-induced inhibition of plasminogen and antithrombin III. *Life Sci*. 2002;72:279-292.

Gupta A, Aggarwal V, Mehta N, Abraham D, Singh A. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root-filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2020.

Gupta C, Bubber P, Fahim M, Saidullah B, Omanwar S. Adiponectin in the onset and progression of type 2 diabetes with cardiac dysfunction in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(11):1463-1474.

Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Clarendon Press; 2007.

Heck CI, de Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007;72(9):R138-R151.

Hernández-Ríos P, Pussinen PJ, Vernal R, Hernández M. Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis. *Front Physiol*. 2017;8:869.

Hirano T, Matsuda T, Turner M, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 1988;18:1797-1801.

Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res*. 2003;82:322-325.

Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291-295.

Jakovljevic A, Knezevic A, Karalic D, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings. *Aust Endod J*. 2015;41(2):72-77.

Junod A, Lambert AE, Orci L, Pictet R, Gonet AE, Renold AE. Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1967;126(1):201-205.

Justo MP, Cardoso CBM, Cantiga-Silva C, de Oliveira PHC, Sivieri-Araújo G, Azuma MM, et al. Curcumin reduces inflammation in rat apical periodontitis. *Int Endod J*. 2022;55(11):1241-1251.

Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965;20:340-349.

Ketema E, Kibret K. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2015;73.

Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BC, de Moraes EC, Cavalcante LS, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5):320-332.

Kocher T, et al. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):59-97.

Liu D, Yue L, Peng X, et al. Yerba maté and its impact on glycemic control and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2025;16.

Lima SM, Grisi DC, Kogawa EM, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J*. 2013;46:700-709.

Liu L, Peng B. The expression of macrophage migration inhibitory factor is correlated with receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in induced rat periapical lesions. *J Endod*. 2013;39:984-989.

Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martin-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod*. 2011;37:598-601.

Luceford N, Gugliucci A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia*. 2005;76:419-427.

Macedo JA, Battestin V, Ribeiro ML, Macedo GA. Increasing the antioxidant power of tea extracts by biotransformation of polyphenols. *Food Chem.* 2011;126:491-497.

Magalhães DA, Kume WT, Correia FS, et al. High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(1):e20180314.

Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod.* 2012;38:297-300.

Martín-Gallán P, Carrascosa A, Gussinyé M, Domínguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(12):1563-1574.

Martinho J, Coelho A, Oliveiros B, et al. Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of endodontic treatments in diabetes mellitus. *Int Endod J.* 2021.

Martins F, Suzan AJ, Cerutti SM, et al. Consumption of mate tea (*Ilex paraguariensis*) decreases the oxidation of unsaturated fatty acids in mouse liver. *Br J Nutr.* 2009;101(4):527-532.

Márton IJ, Kiss C. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *J Endod.* 2014;40(2):155-163.

Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2 diabetes is associated with elevated levels of TNF- α , IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine.* 2012;57(1):136-142.

Mullen P, Windsor A, Walsh C, Fowler A, Sugerman H. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 selectively regulate neutrophil function in vitro. *J Surg Res.* 1995;58(2):124-130.

Mustafa I, et al. Efficacy of *Euphorbia helioscopia* in the context of a possible link between antioxidant and antidiabetic activities: a comparative study of different extracts. *BMC Complement Med Ther.* 2021;21:1-12.

Nagendrababu V, Segura-Egea J, Fouad A, Pulikkotil S, Dummer P. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J.* 2019.

Newsholme P, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J.* 2016;473(24):4527-4550.

Olate-Briones A, Albornoz-Muñoz S, Rodríguez-Arriaza F, Rodríguez-Vergara V, Aguirre J, Liu C, et al. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) reduces colitis severity by promoting anti-inflammatory macrophage polarization. *Nutrients*. 2024;16.

Peng L, Yang J, Lu X, Okada T, Kondo T, Ruan C, et al. Effects of biological variations on platelet count in healthy subjects in China. *Thromb Haemost*. 2004;91:367-372.

Pereira CS, Stringhetti-Garcia CT, da Silva Xavier L, Tirapeli KG, Pereira AAF, Kayahara GM, et al. *Ilex paraguariensis* decreases oxidative stress in bone and mitigates damage in rats during perimenopause. *Exp Gerontol*. 2017;98:148-152.

Pérez-Losada F, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, LópezLópez J, Velasco-Ortega E. Apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9.

Prieto AKC, Gomes-Filho JE, Azuma MM, et al. Influence of apical periodontitis on oxidative stress parameters in diabetic rats. *J Endod*. 2017;43:1651-1656.

Puangpraphant S, de Mejia EG. Saponins in yerba mate tea (*Ilex paraguariensis* A St.Hil.) and quercetin synergistically inhibit iNOS and COX-2 in lipopolysaccharide-induced macrophages through NF- κ B pathways. *J Agric Food Chem*. 2009;57(19):8873-8883.

Puangpraphant S, Dia VP, de Mejia EG, Garcia G, Berhow MA, Wallig MA. Yerba mate tea and mate saponins prevented azoxymethane-induced inflammation of rat colon through suppression of NF- κ B signaling. *Biofactors*. 2013;39:430-440.

Ribeiro APF, Rodrigues ML, Loureiro C, et al. Physical exercise alone or combined with omega-3 modulates apical periodontitis induced in rats. *Sci Rep*. 2025;15(1):8760.

Ricci R, Pereira BM, Alvarado JDA, et al. Impact of wine polyphenols on the inflammatory profile of induced apical periodontitis in rats. *J Endod*. 2025.

Ricco RA, Wagner ML, Gurni AA. Comparative study of flavonoids in six Austro-South American species of the genus *Ilex*. *Acta Farm Bonaerense*. 1991;10:29-35.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.

Rocha DS, Casagrande L, Model JFA, dos Santos JT, Hoefel AL, Kucharski LC. Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on the metabolism of diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:370-376.

Rochfort K, Collins L, Murphy R, Cummins P. Downregulation of blood-brain barrier phenotype by proinflammatory cytokines involves NADPH oxidase-dependent ROS

generation: consequences for interendothelial adherens and tight junctions. *PLoS One*. 2014;9.

Saleh W, Xue W, Katz J. Diabetes mellitus and periapical abscess: a cross-sectional study. *J Endod*. 2020;46(11):1605-1609.

Samuel RO, Gomes-Filho JE, Azuma MM, et al. Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1395-1401.

Sarriá B, Martínez-López S, García-Cordero J, González-Rámila S, Mateos R, Bravo L. Yerba mate may prevent diabetes according to a crossover, randomized, controlled study in humans. *Proc Nutr Soc*. 2020;79.

Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglini R, Hashimoto K. Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des*. 2016;22:2204-2215.

Sathyanarayanan K, Ranjana N, Bhavana M, et al. Asymptomatic apical periodontitis lesions and their association with systemic inflammatory burden: a preliminary prospective clinical study. *Cureus*. 2023;15.

Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*. 1990;75:40-47.

Schinella GR, Troiani G, Davila V, de Buschiazzi PM, Tournier HA. Antioxidant effects of an aqueous extract of *Ilex paraguariensis*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;269:357-360.

Schinella G, Fantinelli JC, Mosca SM. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24:360-366.

Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J*. 2019;52:790-802.

Segura-Egea JJ, Jimenez-Pinzon A, Rios-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005;38:564-569.

Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20:1133-1141.

Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48:933-951.

Segura-Egea J, Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Cintra LT. Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *Int Endod J*. 2022.

Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 1993;215(2):213-219.

Silva FRMB, Szpoganicz B, Pizzolatti MG, Willrich MAV, de Sousa E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2002;83:33-37.

Siqueira JF Jr, Rôças IN, Alves FR, Campos LC. Periradicular status related to the quality of coronal restorations and root canal fillings in a Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(3):369-374.

Smadi L. Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross-sectional survey. *J Contemp Dent Pract*. 2017;18:358-362.

Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010;55(12):970-974.

Takano M, Nishihara R, Sugano N, et al. The effect of systemic anti-tumor necrosis factor- α treatment on *Porphyromonas gingivalis* infection in type 2 diabetic mice. *Arch Oral Biol*. 2010;55(5):379-384.

Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2007;12(3):261-266.

Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99-112.

Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2007;12(3):261-266.

Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021;54(5):712-735.

Wajima CS, de Barros Morais Cardoso C, Anselmi C, et al. Yerba mate (*Ilex paraguariensis* A St.-Hil.) reduces oxidative stress and bone resorption in apical periodontitis. *Int Endod J*. 2026;59(1):91-104.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.

Zanatta LE, Sousa EDE, Cazarolli LH, Cunha A, et al. Effect of the crude extract and fractions of *Vitex megapota mica* leaves on hyperglycemia in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2007;109:151-155.