

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 24/02/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

PAULA CRISTINA MARCELINO MARINHO

**INFLUÊNCIA DO ESTRESSE CRÔNICO NA PROGRESSÃO DA
PERIODONTITE APICAL E NAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS
SISTÊMICAS: avaliação radiográfica, histológica e bioquímica**

PAULA CRISTINA MARCELINO MARINHO

**INFLUÊNCIA DO ESTRESSE CRÔNICO NA PROGRESSÃO DA PERIODONTITE
APICAL E NAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS SISTÊMICAS: avaliação
radiográfica, histológica e bioquímica**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Endodontia. Linha de pesquisa: Progressão e reparo da periodontite apical e demais lesões de origem endodôntica em ratos submetidos a condições de estresse crônico ou radioterapia de cabeça e pescoço.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Rayana Duarte Khoury
Coorientador: Profa. Assistente Dra. Renata Falchete do Prado

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Marinho, Paula Cristina Marcelino

Influência do estresse crônico na progressão da periodontite apical e nas alterações metabólicas sistêmicas: avaliação radiográfica, histológica e bioquímica. / Paula Cristina Marcelino Marinho. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.

71 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientadora: Rayana Duarte Khoury

Coorientadora: Renata Falchete Do Prado

1. Estresse oxidativo. 2. Antioxidantes. 3. Periodontite apical. 4. Biomarcadores. 5. Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier. I. Khoury, Rayana Duarte, orient. II. Do Prado, Renata Falchete, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa contribui para a Medicina Endodôntica ao demonstrar que a relação entre estresse e doença periapical é complexa e não necessariamente resulta em agravamento clínico visível ou desequilíbrio oxidativo sistêmico clássico. Além disso, o estudo valida o potencial da espectroscopia FTIR como uma ferramenta diagnóstica não invasiva para infecções endodônticas, ao mesmo tempo em que alerta para a influência do estado de estresse do hospedeiro como um fator capaz de alterar perfis metabólicos e interferir em diagnósticos baseados em biomarcadores urinários.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research contributes to Endodontic Medicine by demonstrating that the relationship between stress and periapical disease is complex and does not necessarily result in visible clinical worsening or classic systemic oxidative imbalance. Furthermore, the study validates the potential of FTIR spectroscopy as a non-invasive diagnostic tool for endodontic infections, while emphasizing the influence of the host's stress status as a factor capable of altering metabolic profiles and interfering with diagnoses based on urinary biomarkers.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Assistente Dra. Rayana Duarte Khoury (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia - ICT UNESP

São José dos Campos

Profa. Tit. Dra. Marcia Carneiro Valera Garakis

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia - ICT UNESP

São José dos Campos

Profa. Dra. Cassia Cestari Toia

Faculdade São Leopoldo Mandic

Campinas

São José dos Campos, 24 de fevereiro de 2026.

DEDICATÓRIA

Ao amor da minha vida, Alexandre Alves da Silva Filho.

Por estar ao meu lado em cada etapa, pelo suporte incansável e pela generosidade de me oferecer todas as condições necessárias para a conclusão desta jornada.

Obrigada por, literalmente, me ajudar em tudo. Sem você, nada disso seria possível. Te amo até o céu!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, primeiramente e acima de tudo. Ele é a essência da minha vida, meu maior amor e minha maior força. Obrigada por ser meu tudo, por sustentar minha fé e por permitir que eu chegasse até aqui. Toda honra e toda glória sejam dadas a Ti.

Ao meu marido, **Alexandre Alves da Silva Filho**, meu companheiro de vida. Obrigada por sempre me ajudar em tudo o que preciso, por apoiar cada decisão minha e por segurar a barra em casa nos meus momentos de ausência. Obrigada por ser meu colo, meu abrigo e por nunca, em momento algum, me deixar desistir. Essa vitória é nossa.

Aos meus pais, **Marcia Marinho** e **Paulo Marinho**, meus maiores fãs e minha base sólida. Tudo o que sou devo a vocês. Obrigada por sempre torcerem pela minha felicidade e por terem me dado todas as condições possíveis para que eu trilhasse esse caminho. Amo vocês com toda a minha vida.

À minha sogra e madrinha, **Marly Mendonça**, por ser uma segunda mãe para mim. Obrigada por todo o apoio incondicional, por me ajudar a colocar as coisas nos trilhos quando necessário e por sempre me oferecer seu colo e carinho. Te amo!

À minha orientadora, **Profa. Dra. Rayana Duarte Khoury**. Obrigada de todo o coração pela oportunidade, por confiar um trabalho tão incrível e importante em minhas mãos. Ter sido uma das suas primeiras orientadas, assim como você foi minha primeira orientadora, tornou tudo ainda mais especial. Foi um privilégio viver essas "primeiras vezes", os desafios experimentais e tantos momentos marcantes ao seu lado. Eu jamais escolheria outra pessoa para dividir essa jornada e construir essa história. Sou grata por cada ensinamento, cada conversa e por todo o apoio. Você é uma mulher admirável e merece todo o sucesso do mundo.

À minha dupla e irmã de mestrado, **Maryane Rezende**. Literalmente vivemos toda essa experiência juntas. O mestrado me presenteou com você, e sinceramente não sei como sobreviverei a um futuro doutorado sem a sua parceria. Obrigada por cada

riso e choro compartilhado, por ignorar minha lerdeza e meu coração mole, e por carregar o piano comigo, levando metade do experimento nas costas e ainda assim continuar me amando. Você é incrível e merece o mundo!

Às minhas alunas de Iniciação Científica, **Lorena, Anna Julia e Julia Karoline**. Sem vocês, eu estaria perdida! Vocês foram essenciais para a concretização deste trabalho e foram as melhores alunas que eu poderia ter. Obrigada por tudo, especialmente pela paciência, pois aprendi muito mais com vocês do que ensinei.

Ao **Sérgio**, técnico da patologia. Ousaria dizer que 90% deste trabalho não seria possível sem você. Obrigada por nos socorrer a qualquer momento e por me ensinar tudo o que sei sobre lâminas, processamento histológico, EDTA e coloração. Mas, acima de tudo, obrigada por me ensinar a cuidar bem dos gatinhos e a ser uma pessoa amiga e solícita com todos. Você é maravilhoso, e este trabalho também é seu!

Aos amigos do Mestrado e Doutorado da Endodontia, obrigada por cada conversa, pelos risos no laboratório, pelas brincadeiras durante o almoço e por aliviarem a tensão no CETRADE, deixando tudo mais leve. Levarei vocês sempre no coração.

À minha amiga **Carolina França**, por continuar sendo a melhor amiga possível, me direcionando e apoiando sempre, e por ter sido a minha maior incentivadora para realizar o mestrado. Obrigada por ser colo e ouvido nos momentos difíceis e, por mais incrível que pareça, por ser muito carinhosa! Te amo, Carol.

A todos os professores da Endodontia, com carinho especial à **Profa. Marcia Valera e ao Prof. Amjad**, com quem tive mais contato, obrigada por todo o carinho, ensinamentos e oportunidades.

Às **professoras Luana Marotta e Camilla Tiburcio**, membros da minha banca de Exame Geral de Qualificação, pelas contribuições excepcionais que foram fundamentais para o aprimoramento e conclusão deste trabalho.

Aos alunos da graduação que passaram por mim durante estes dois anos. Obrigada por todo o carinho, pelos elogios, conversas e amizades construídas. Sentirei falta dos pedidos para aumentar a nota do laboratório, mas espero que a minha voz dizendo "NÃO GIRA A LIMA DENTRO DO CANAL!" fique ecoando na cabeça de vocês para sempre!

Por fim, à **CAPES**, pelo financiamento concedido durante o meu primeiro ano de mestrado, que foi, sem dúvida, essencial para a viabilização e conclusão desta jornada.

"O coração do homem dispõe o seu caminho, mas é o Senhor quem dirige os seus passos." (Provérbios 16,9)

RESUMO

Marinho PCM. Influência do estresse crônico na progressão da periodontite apical e nas alterações metabólicas sistêmicas: avaliação radiográfica, histológica e bioquímica [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

Este estudo avaliou a influência do estresse crônico na progressão da periodontite apical (PA) e investigou alterações sistêmicas oxidativas e metabólicas por meio da quantificação de marcadores séricos relacionados ao estresse oxidativo e da espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Trinta e dois ratos *Wistar* foram alocados em quatro grupos (n=8): Controle (C), Periodontite Apical (PA), Estresse Crônico (EC), e EC+PA. Os animais dos grupos EC e EC+PA foram submetidos a um protocolo de estresse crônico por 42 dias, e a PA foi induzida no 21º dia por exposição pulpar. Ao final do experimento, foram realizadas análises radiográficas e histológicas, dosagem da capacidade antioxidante total (CAT) e malondialdeído (MDA), além de análise da urina por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Os dados foram submetidos a análises comparativas e fatoriais, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A análise radiográfica, restrita aos grupos com lesão, demonstrou maior reabsorção óssea periapical no grupo EC+PA em comparação ao grupo PA ($p < 0,05$). A avaliação histológica demonstrou maior intensidade do infiltrado inflamatório nos grupos com periodontite apical em comparação aos grupos sem lesão ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre os grupos PA e EC+PA ($p > 0,05$). A análise bioquímica revelou efeito principal da periodontite apical sobre os níveis de MDA ($p = 0,0498$) e CAT ($p = 0,0455$), caracterizado por elevação discreta da peroxidação lipídica e redução da capacidade antioxidante sistêmica. Observou-se ainda tendência de modulação compensatória da CAT na condição combinada (EC+PA; $p = 0,0553$). A análise por FTIR em amostras de urina revelou alterações consistentes nos perfis espectrais entre os grupos experimentais, envolvendo regiões associadas a lipídios, proteínas, fosfatos e carboidratos, com diferenças em múltiplos intervalos de número de onda nas comparações entre os grupos. Essas variações indicaram modificações metabólicas sistêmicas associadas à periodontite apical e ao estresse crônico, com maior complexidade do perfil espectral na condição combinada. Conclui-se que, nas condições testadas, o estresse crônico agravou a reabsorção óssea periapical, sem intensificar a resposta inflamatória local, enquanto a periodontite apical promoveu desequilíbrio oxidativo sistêmico discreto, parcialmente compensado na condição associada ao estresse.

Palavras-chave: estresse oxidativo; antioxidantes; periodontite apical; biomarcadores; espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier.

ABSTRACT

Marinho PCM. Influence of chronic unpredictable stress on the progression of apical periodontitis and systemic metabolic alterations: imaging, biochemical, and spectroscopic analyses [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2026.

This study evaluated the influence of chronic stress on the progression of apical periodontitis (AP) and investigated systemic oxidative and metabolic alterations through the quantification of serum biomarkers related to oxidative stress and Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy. Thirty-two Wistar rats were allocated into four groups (n = 8): Control (C), Apical Periodontitis (AP), Chronic Stress (CS), and CS+AP. Animals in the CS and CS+AP groups were subjected to a chronic stress protocol for 42 days, and AP was induced on day 21 by pulp exposure. At the end of the experiment, radiographic and histological analyses were performed, along with the determination of total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA), in addition to urine FTIR analysis. Data were subjected to comparative and factorial analyses, adopting a significance level of 5% ($p < 0.05$). Radiographic analysis, restricted to lesion-bearing groups, demonstrated greater periapical bone resorption in the CS+AP group compared to the AP group ($p < 0.05$). Histological evaluation showed greater inflammatory infiltrate intensity in apical periodontitis groups compared to non-lesion groups ($p < 0.05$), with no significant difference between the AP and CS+AP groups ($p > 0.05$). Biochemical analysis revealed a main effect of apical periodontitis on MDA ($p = 0.0498$) and TAC ($p = 0.0455$), characterized by mild lipid peroxidation and reduced systemic antioxidant capacity. A borderline trend toward compensatory modulation of TAC was observed in the combined condition (CS+AP; $p = 0.0553$). Urine FTIR analysis revealed consistent alterations in spectral profiles among experimental groups, involving regions associated with lipids, proteins, phosphates, and carbohydrates, with differences across multiple wavenumber intervals. These variations indicated systemic metabolic modifications associated with apical periodontitis and chronic stress, with greater spectral complexity in the combined condition. It is concluded that, under the tested conditions, chronic stress aggravated periapical bone resorption without intensifying the local inflammatory response, whereas apical periodontitis promoted mild systemic oxidative imbalance, partially compensated under stress-associated conditions.

Keywords: oxidative stress; antioxidants; apical periodontitis; biomarkers; Fourier-transform infrared spectroscopy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) / 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
PA/AP	Periodontite Apical / <i>Apical Periodontitis</i>
C	Grupo Controle / <i>Control</i>
EC/CS	Estresse Crônico / <i>Chronic Stress</i>
CUS /ECI	Estresse Crônico Imprevisível / <i>Chronic Unpredictable Stress</i>
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético / <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier / <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
H&E	Hematoxilina e Eosina / <i>Haematoxylin and Eosin</i>
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal / <i>Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis</i>
LDA	Análise Discriminante Linear / <i>Linear Discriminant Analysis</i>
MDA	Malondialdeído / <i>Malondialdehyde</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio / <i>Reactive Oxygen Species</i>
CAT/TAC	Capacidade Antioxidante Total / <i>Total Antioxidant Capacity</i>
TBA	Ácido Tiobarbitúrico / <i>Thiobarbituric Acid</i>
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico / <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
TCA	Ácido Tricloroacético / <i>Trichloroacetic Acid</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 ARTIGOS	16
2.1 Artigo – Marinho PCM, Rezende MP, Fazilari LG, Marsulo AJS, Valera MC, Khoury RD. Influência do estresse crônico imprevisível na reabsorção óssea periapical e no status oxidativo sistêmico em modelo de ratos. / <i>Influence of chronic unpredictable stress on periapical bone resorption and systemic oxidative status in a rat model*</i>	16
2.2 Artigo – Marinho PCM, Rezende MP, Toledo GS, Gouvea JNB, Carvalho LFCS, Valera MC, Khoury RD. Caracterização bioquímica por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier em um modelo de periodontite apical e estresse crônico em ratos / <i>Biochemical characterisation using Fourier-transform infrared spectroscopy in a rat model of apical periodontitis and chronic stress</i>	35
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	51
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE	61
1. Avaliação Comportamental.....	61
1.1 Teste de Preferência por Sacarose (Avaliação de Anedonia).....	61
1.2 Teste Claro/Escuro (Avaliação de Ansiedade).....	63
2. Eutanásia e coleta das amostras	63
3. Análises Bioquímicas de Estresse Oxidativo	65
3.1 Determinação da Capacidade Antioxidante Total (TAC)	65
3.2 Quantificação da Peroxidação Lipídica (MDA).....	67
ANEXO	69

1 INTRODUÇÃO

A periodontite apical (PA) é uma condição inflamatória crônica caracterizada pela destruição dos tecidos perirradiculares, etiologicamente associada à presença de microrganismos e seus subprodutos no interior do sistema de canais radiculares. Desde o estudo clássico de Kakehashi et al., (1965), está estabelecido que a necrose pulpar em ambiente livre de bactérias não induz lesões periapicais, confirmando a natureza microbiana da doença. A resposta do hospedeiro a essa infecção envolve o recrutamento de células imunológicas e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, culminando na ativação osteoclástica e na consequente reabsorção óssea periapical (Nair, 2004; Tibúrcio-Machado et al., 2021).

Embora a PA seja tradicionalmente considerada uma patologia localizada, evidências contemporâneas demonstram que ela pode repercutir sistemicamente, promovendo a elevação de marcadores inflamatórios e alterações em parâmetros sanguíneos (Cintra et al., 2014; Georgiou et al., 2019). Nesse cenário, diversos fatores sistêmicos modificadores, incluindo diabetes mellitus doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão arterial, disfunções metabólicas e alterações hepáticas, têm sido investigados quanto à sua capacidade de modular a resposta imunológica e influenciar a progressão das lesões periapicais (Cintra et al., 2018). Mais recentemente, o estresse crônico tem surgido como um potencial modulador dessas interações, embora sua influência específica sobre a periodontite apical ainda permaneça insuficientemente elucidada (Gomes et al., 2013; Khoury et al., 2020, 2024; Minhoto et al., 2021)

O estresse crônico atua primordialmente por meio da ativação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático, resultando na liberação sustentada de glicocorticoides e catecolaminas. Essas alterações neuroendócrinas podem levar à desregulação da resposta imunológica, interferindo na resposta do hospedeiro em conter processos infecciosos crônicos de origem endodôntica (Dhabhar, 2014). Entre os mecanismos biológicos envolvidos nessa interação, destaca-se o papel do estresse oxidativo.

Durante a inflamação periapical, a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS) atua como mecanismo fisiológico de defesa. Entretanto, quando

essa produção excede a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos, instala-se um desequilíbrio redox (Inchingolo et al., 2013). Esse processo favorece a peroxidação lipídica, mensurável por meio do malondialdeído (MDA), e o consumo da capacidade antioxidante total (CAT), criando um ambiente propício para danos celulares, amplificação da resposta inflamatória e exacerbação da atividade osteoclástica (Hernández-Ríos et al., 2017).

Apesar da plausibilidade biológica dessa relação, a literatura apresenta resultados controversos quanto ao impacto do estresse crônico na severidade da PA. Enquanto alguns estudos experimentais relatam exacerbação da lesão sob condições de estresse (Khoury et al., 2024; Minhoto et al., 2021), outros não observam diferenças significativas, sugerindo que esse efeito pode ser dependente do modelo experimental, da intensidade do estressor e da virulência da infecção (Gomes et al., 2013; Khoury et al., 2020). Além disso, os métodos tradicionais de avaliação, como as análises histológicas e radiográficas, concentram-se predominantemente em alterações morfológicas, podendo não captar modificações metabólicas sistêmicas sutis que precedem ou ocorrem independentemente do dano tecidual macroscópico.

Diante dessa limitação, a espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) surge como uma ferramenta promissora na Endodontia. Essa técnica possibilita a obtenção de uma “impressão digital” metabólica de biofluidos, como a sangue, a saliva e/ou a urina, permitindo a identificação integrada de alterações em lipídios, proteínas fosfatos e carboidratos de forma rápida e não invasiva (Doherty et al., 2017). Embora a espectroscopia FTIR seja amplamente empregada na Endodontia para a caracterização físico-química de materiais dentários, como cimentos obturadores e materiais biocerâmicos (Cardoso et al., 2022; Jevnikar et al., 2023; Zancan et al., 2021), e já tenha sido aplicada em doenças periodontais e sistêmicas (da Silva et al., 2024; Nogueira et al., 2022), sua utilização na análise de biofluidos no contexto da periodontite apical ainda não foi previamente reportada.

Nesse contexto, a presente dissertação propõe uma abordagem integrativa para investigar a influência do estresse crônico na progressão da periodontite apical e nos parâmetros sistêmicos de estresse oxidativo. Parte-se da hipótese de que o estresse crônico possa modular a resposta do hospedeiro à infecção endodôntica, resultando em alterações bioquímicas e espectroscópicas detectáveis, mesmo na

ausência de diferenças morfológicas evidentes. Assim, a presente pesquisa busca contribuir para a compreensão das interações entre fatores psicobiológicos, inflamação periapical e metabolismo sistêmico, além de validar o potencial da FTIR como ferramenta complementar na investigação dessa interface.

REFERÊNCIAS

- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Baker, M. J., Trevisan, J., Bassan, P., Bhargava, R., Butler, H. J., Dorling, K. M., Fielden, P. R., Fogarty, S. W., Fullwood, N. J., Heys, K. A., Hughes, C., Lasch, P., Martin-Hirsch, P. L., Obinaju, B., Sockalingum, G. D., Sulé-Suso, J., Strong, R. J., Walsh, M. J., Wood, B. R., ... Martin, F. L. (2014). Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. *Nature Protocols*, 9(8), 1771–1791. <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.110>
- Barcelos, R. C. S., Rosa, H. Z., Roversi, K., Tibúrcio-Machado, C. dos S., Inchaki, P. T., Burger, M. E., & Bier, C. A. de S. (2020). Apical periodontitis induces changes on oxidative stress parameters and increases Na⁺/K⁺-ATPase activity in adult rats. *Archives of Oral Biology*, 118. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104849>
- Blake, A., Tuttle, T., & McKinney, R. (2025). Apical Periodontitis. Bouatra, S., Aziat, F., Mandal, R., Guo, A. C., Wilson, M. R., Knox, C., Bjorndahl, T. C., Krishnamurthy, R., Saleem, F., Liu, P., Dame, Z. T., Poelzer, J., Huynh, J., Yallou, F. S., Psychogios, N., Dong, E., Bogumil, R., Roehring, C., & Wishart, D. S. (2013). The Human Urine Metabolome. *PLOS ONE*, 8(9), e73076. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0073076>
- Braz-Silva, P. H., Bergamini, M. L., Mardegan, A. P., De Rosa, C. S., Hasseus, B., & Jonasson, P. (2019). Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontologica Scandinavica*, 77(3), 173–180. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1521005>
- Caixeta, D. C., Lima, C., Xu, Y., Guevara-Vega, M., Espindola, F. S., Goodacre, R., Zezell, D. M., & Sabino-Silva, R. (2023). Monitoring glucose levels in urine using FTIR spectroscopy combined with univariate and multivariate statistical methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 290, 122259. <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2022.122259>
- Cakmak-Arslan, G., Kaya, Y., Mamuk, S., Akarsu, E. S., & Severcan, F. (2024). The investigation of the molecular changes during lipopolysaccharide-induced systemic inflammation on rat hippocampus by using FTIR spectroscopy. *Journal of Biophotonics*, 17(6). <https://doi.org/10.1002/JBIO.202300541>
- Cardoso, O. S., Meier, M. M., Carvalho, E. M., Ferreira, P. V. C., Gavini, G., Zago, P. M. W., Grazziotin-Soares, R., Menezes, A. S. de, Carvalho, C. N., & Bauer, J. (2022). Synthesis and characterization of experimental endodontic sealers containing bioactive glasses particles of NbG or 45S5. *Journal of the*

Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 125.
<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104971>

Chapple, I. L. C., Milward, M. R., & Dietrich, T. (2007). The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *The Journal of Nutrition*, 137(3), 657–664.
<https://doi.org/10.1093/JN/137.3.657>

Cintra, L. T. A., Estrela, C., Azuma, M. M., Queiroz, Í. O. de A., Kawai, T., & Gomes-Filho, J. E. (2018). Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Brazilian Oral Research*, 32(suppl 1). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068>

Cintra, L. T. A., Gomes, M. S., da Silva, C. C., Faria, F. D., Benetti, F., Cosme-Silva, L., Samuel, R. O., Pinheiro, T. N., Estrela, C., González, A. C., & Segura-Egea, J. J. (2021). Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology* 2021 109:4, 109(4), 741–769.
<https://doi.org/10.1007/S10266-021-00636-X>

Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Azuma, M. M., de Queiróz, A. O. S., Ervolino, E., Sumida, D. H., de Lima, V. M. F., & Gomes-Filho, J. E. (2016). Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide. *Journal of Endodontics*, 42(5), 747–751. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.022>

Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Azuma, M. M., Ribeiro, C. P., Narciso, L. G., de Lima, V. M. F., Sumida, D. H., Coclete, G. A., Dezan-Júnior, E., & Gomes-Filho, J. E. (2014). Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clinical Oral Investigations*, 18(9), 2123–2128. <https://doi.org/10.1007/S00784-014-1192-7>

da Silva, S. M. S. D., Ferreira, C. L., Rizzato, J. M. B., Toledo, G. dos S., Furukawa, M., Rovai, E. S., Nogueira, M. S., & Carvalho, L. F. das C. e. S. de. (2024). Infrared spectroscopy for fast screening of diabetes and periodontitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 46.
<https://doi.org/10.1016/J.PDPDT.2024.104106>

Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research* 2014 58:2, 58(2), 193–210.
<https://doi.org/10.1007/S12026-014-8517-0>

Doherty, J., Cinque, G., & Gardner, P. (2017). Single-cell analysis using Fourier transform infrared microspectroscopy. *Applied Spectroscopy Reviews*, 52(6), 560–587. <https://doi.org/10.1080/05704928.2016.1250214>

Estrela, C., Bueno, M. R., De Alencar, A. H. G., Mattar, R., Valladares Neto, J., Azevedo, B. C., & De Araújo Estrela, C. R. (2009). Method to Evaluate Inflammatory Root Resorption by Using Cone Beam Computed Tomography.

Journal of Endodontics, 35(11), 1491–1497.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.08.009>

Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454. <https://doi.org/10.1056/nejm199902113400607>

Georgiou, A. C., Crielaard, W., Armenis, I., de Vries, R., & van der Waal, S. V. (2019). Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 45(11), 1279-1295.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.07.017>

Gomes, M. S., Blattner, T. C., Sant'Ana Filho, M., Grecca, F. S., Hugo, F. N., Fouad, A. F., & Reynolds, M. A. (2013). Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 39(10), 1205–1217. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.06.014>

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). Free Radicals in Biology and Medicine. *Free Radicals in Biology and Medicine*.
<https://doi.org/10.1093/ACPROF:OSO/9780198717478.001.0001>

Hascoët, M., & Bourin, M. (1998). A new approach to the light/dark test procedure in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 60(3), 645–653.
[https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00031-8)

Hernández-Ríos, P., Pussinen, P. J., Vernal, R., & Hernández, M. (2017). Oxidative Stress in the Local and Systemic Events of Apical Periodontitis. *Frontiers in Physiology*, 8(NOV). <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.00869>

Inchingolo, F., Marrelli, M., Annibali, S., Cristalli, M. P., Dipalma, G., Inchingolo, A. D., Palladino, A., Inchingolo, A. M., Gargari, M., & Tatullo, M. (2013). Influence of Endodontic Treatment on Systemic Oxidative Stress. *International Journal of Medical Sciences*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.7150/IJMS.6663>

Jevnikar, A. P., Malgaj, T., Radan, K., Özden, I., Kušter, M., & Kocjan, A. (2023). Rheological Properties and Setting Kinetics of Bioceramic Hydraulic Cements: ProRoot MTA versus RS. *Materials (Basel, Switzerland)*, 16(8).
<https://doi.org/10.3390/ma16083174>

Takehashi, S., Stanley, H. R., & Fitzgerald, R. J. (1965). The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 20(3), 340–349.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(65\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90166-0)

Kamnev, A. A., Dyatlova, Y. A., Kenzhegulov, O. A., Vladimirova, A. A., Mamchenkova, P. V., & Tugarova, A. V. (2021). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopic Analyses of Microbiological Samples and Biogenic Selenium Nanoparticles of Microbial Origin: Sample Preparation Effects.

Molecules (Basel, Switzerland), 26(4).
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES26041146>

Khoury, R. D., Minhoto, G. B., de Barros, P. P., Junqueira, J. C., Gagliardi, C. F., do Prado, R. F., & Valera, M. C. (2024). Systemic administration of propranolol reduces bone resorption and inflammation in apical periodontitis of chronically stressed rats. *International Endodontic Journal*, 57(10), 1478–1491.
<https://doi.org/10.1111/iej.14118>

Khoury, R. D., Prado, R. F. do, Matos, F. de S., Meireles, B. R. de, Cardoso, F. G. da R., Oliveira, L. D. de, Carvalho, C. A. T., & Valera, M. C. (2020). The influence of adrenergic blockade in rats with apical periodontitis under chronic stress conditions. *Archives of Oral Biology*, 110, 104590.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104590>

Macedo Signorelli, N. S., Rende, S. G. S., Iorio, E. L., Ferraz, D. C., Paranhos, L. R., & Moura, C. C. G. (2024). Identification of oxidative stress biomarkers in apical periodontitis: A scoping review with bibliometric analysis. *Australian Endodontic Journal : The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 50(3). <https://doi.org/10.1111/AEJ.12888>

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904.
<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00041.2006>

Minhoto, G. B., Khoury, R. D., Orozco, E. I. F., Prado, R. F., & Valera, M. C. (2021). Effect of chronic unpredictable stress on the progression of experimental apical periodontitis in rats. *International Endodontic Journal*, 54(8), 1342–1352.
<https://doi.org/10.1111/iej.13515>

Montes-Narváez, O., García-Juárez, M., Beltrán-Pérez, G., Espinosa-García, C., González-Flores, O., & Delgado-Macuil, R. J. (2025). ATR-FTIR spectroscopy to evaluate serum protein expression in a murine cerebral ischemia model. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 326.
<https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.125261>

Nair, P. N. R. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(6), 348–381.
<https://doi.org/10.1177/154411130401500604>

Narayanam, R., Cardoso, L. M., dos Reis-Prado, A. H., de Carvalho, A. B. G., Anselmi, C., Mahmoud, A. H., Fenno, J. C., Dal-Fabbro, R., & Bottino, M. C. (2024). Antimicrobial Silk Fibroin Methacrylated Scaffolds for Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics*, 50(12), 1752-1760.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2024.08.004>

Niazi, S. A., & Bakhsh, A. (2022). Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Medicina*, 58(7), 931.
<https://doi.org/10.3390/medicina58070931>

Nogueira, M. S., Barreto, A. L., Furukawa, M., Rovai, E. S., Bastos, A., Bertoncello, G., & Carvalho, L. F. das C. e. S. de. (2022). FTIR spectroscopy as a point of care diagnostic tool for diabetes and periodontitis: A saliva analysis approach. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 40, 103036. <https://doi.org/10.1016/J.PDPDT.2022.103036>

Oetl, K., & Stauber, R. E. (2007). Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *British Journal of Pharmacology*, 151(5), 580. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707251>

Pang, W., Xing, Y., Morais, C. L. M., Lao, Q., Li, S., Qiao, Z., Li, Y., Singh, M. N., Barauna, V. G., Martin, F. L., & Zhang, Z. (2024). Serum-based ATR-FTIR spectroscopy combined with multivariate analysis for the diagnosis of pre-diabetes and diabetes. *Analyst*, 149(2), 497–506. <https://doi.org/10.1039/d3an01519j>

Petibois, C., Gionnet, K., Gonçalves, M., Perromat, A., Moenner, M., & Délérís, G. (2006). Analytical performances of FT-IR spectrometry and imaging for concentration measurements within biological fluids, cells, and tissues. *Analyst*, 131(5), 640–647. <https://doi.org/10.1039/B518076G>

Reis-Prado, A. dos, Rahimnejad, M., & Dal-Fabbro, R. (2025). Hidrogel de quitosana injetável termossensível carregado com antibiótico para endodontia regenerativa. *Materiais Bioativos*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X24005632>

Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Letters*, 582(13), 1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>

Salim, S. (2014). Oxidative stress and psychological disorders. *Current Neuropharmacology*, 12(2), 140–147. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>

Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, 48(10), 933–951. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12507>

Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2009). Diversity of endodontic microbiota revisited. *Journal of Dental Research*, 88(11), 969–981. <https://doi.org/10.1177/0022034509346549>

Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *International Endodontic Journal*, 55 Suppl 3(S3), 512–530. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13677>

Smith, P. F., & Zheng, Y. (2013). Principal component analysis suggests subtle changes in glutamate receptor subunit expression in the rat hippocampus following bilateral vestibular deafferentation. *Neuroscience Letters*, 548, 265–268. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.036>

Sundqvist, G. (1976). Bacteriological studies of necrotic dental pulps [Doctoral dissertation]. Umeå University.

Thomas, J. C., Shin, K., & Xie, X. J. (2025). Principal Component Analysis in Dental Research. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 40(1), 13–20. <https://doi.org/10.11607/jomi.10940>

Tibúrcio-Machado, C. S., Michelon, C., Zanatta, F. B., Gomes, M. S., Marin, J. A., & Bier, C. A. (2021). The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 54(5), 712–735. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13467>

Tiquia-Arashiro, S., Li, X., Pokhrel, K., Kassem, A., Abbas, L., Coutinho, O., Kasperek, D., Najaf, H., & Opara, S. (2023). Applications of Fourier Transform-Infrared spectroscopy in microbial cell biology and environmental microbiology: advances, challenges, and future perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1304081. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1304081/FULL>

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>

Wen, Y. H., Lin, Y. X., Zhou, L., Lin, C., & Zhang, L. (2024). The immune landscape in apical periodontitis: From mechanism to therapy. *International Endodontic Journal*, 57(11), 1526–1545. <https://doi.org/10.1111/iej.14125>

Willner, P., Muscat, R., & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16(4), 525–534. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80194-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80194-0)

Wishart, D. S. (2019). Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiological Reviews*, 99(4), 1819–1875. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2018>

Ye, L., Cao, L., Song, W., Yang, C., Tang, Q., & Yuan, Z. (2023). Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 52(1), 60. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5263>

Ye, L., Mei, G., Liu, H., Zhong, R., Tang, Q., & Yuan, Z. (2025). Circadian rhythm disruption aggravates alveolar bone loss in rat apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 58(5), 744–756. <https://doi.org/10.1111/iej.14201>

Zancan, R. F., Di Maio, A., Tomson, P. L., Duarte, M. A. H., & Camilleri, J. (2021). The presence of smear layer affects the antimicrobial action of root canal sealers. *International Endodontic Journal*, 54(8), 1369–1382. <https://doi.org/10.1111/iej.13522>

Zhu, Y., & Shrestha, A. (2025). Metabolic syndrome and its effect on immune cells in apical periodontitis- a narrative review. *Clinical Oral Investigations*, 29(1). <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06161-3>