

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a
partir de 16/04/2028.

BIANCA ELVIRA BELARDI

**EFEITOS DA LESÃO ENDO-PERIODONTAL VERDADEIRA SOBRE
ALTERAÇÕES METABÓLICAS MATERNAS E PROGRAMAÇÃO DA
RESISTÊNCIA INSULÍNICA NA PROLE ADULTA: ENVOLVIMENTO
DE VIAS INFLAMATÓRIAS, ESTRESSE OXIDATIVO E EXPRESSÃO
DE IRS-1 E GLUT4**

Araçatuba

2026

BIANCA ELVIRA BELARDI

**EFEITOS DA LESÃO ENDO-PERIODONTAL VERDADEIRA SOBRE
ALTERAÇÕES METABÓLICAS MATERNAS E PROGRAMAÇÃO DA
RESISTÊNCIA INSULÍNICA NA PROLE ADULTA: ENVOLVIMENTO
DE VIAS INFLAMATÓRIAS, ESTRESSE OXIDATIVO E EXPRESSÃO
DE IRS-1 E GLUT4**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia do
Campus de Araçatuba - Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP,
para obtenção do título de "Doutora em Ciências
Fisiológicas".

Orientadora: Profa. Titular Dóris Hissako
Matsushita

Araçatuba

2026

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

B426a Belardi, Bianca Elvira.
Efeitos da lesão endo-periodontal verdadeira sobre alterações metabólicas maternas e programação da resistência insulínica na prole adulta: envolvimento de vias inflamatórias, estresse oxidativo e expressão de IRS-1 e GLUT4 / Bianca Elvira Belardi. – Araçatuba, 2026 88 f.: il.; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Doris Hissako Matsushita

1. Doenças periodontais 2. Resistência à insulina 3. Periodontite periapical 4. Inflamação I. T.

CDD 612

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

DADOS CURRICULARES

Nascimento: 02.08.1995 – Araçatuba – SP

Filiação: Maria Selma de Araújo Belardi

Antônio Belardi

2016/2020: Curso de Graduação em Biomedicina pelo Centro universitário católico UniSALESIANO Araçatuba — SP.

2020/2022: Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” — UNESP.

2022/2026: Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, nível de Doutorado, na Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” — UNESP.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Antônio Belardi e Maria Selma de Araújo Belardi, e à minha querida irmã, Sabrina Pâmela Belardi, pelo amor incondicional, apoio constante e por jamais permitirem que eu desistisse dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese de doutorado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade.

À minha orientadora, **Profª Titular Doris Hissako Matsushita**, expresso minha mais profunda e sincera gratidão pela oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa desde a graduação, bem como pela honra de ter sido sua orientada ao longo de toda a minha trajetória acadêmica. Agradeço imensamente pela confiança depositada em meu trabalho, pelo incentivo constante e por acreditar em meu potencial científico, mesmo diante dos desafios inerentes à formação doutoral. Seus ensinamentos, sempre pautados no rigor metodológico, na ética e na busca pela excelência acadêmica, foram essenciais para a consolidação da minha formação como pesquisadora. Além disso, sou grata pela confiança em me permitir atuar na coorientação e no ensino de alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado, experiências que contribuíram significativamente para meu crescimento profissional. Levarei por toda a vida o exemplo de comprometimento, generosidade e dedicação à ciência que a senhora representa. Serei eternamente grata por toda a confiança a mim concedida.

Agradeço imensamente a minha família: minha Mãe **Maria Selma**, meu pai **Antônio** e minha irmã **Sabrina**, que estiveram ao meu lado em todos os momentos desta jornada e que sempre acreditaram e fizeram parte da realização dos meus sonhos.

À **Prof.ª Sandra Helena Penha de Oliveira** pelos pareceres semestrais do projeto.

Ao **Prof. Dr. Luciano Ângelo Tavares Cintra**, pelos ensinamentos e pela ajuda na execução de parte dos experimentos.

Aos colegas do Laboratório de Endocrinologia, mestrandos, doutorandos e pós-doutorandos: **Ana Carla Ywabuchi Nobumoto, Anna Clara Cachoni, Bruna de Oliveira Alves, Estevão Lopes Pereira, Marco de Luca Monteiro Sturaro, Maria Sara de Lima Coutinho Mattera e Thais Verônica Saori Tsosura**, bem como aos alunos de iniciação científica **Anielly Gonsalves, Ilana Yoshi Almeida, Kelly Fernanda da Silva Soares, Lorena Umbelino Rodrigues, Louise Elias de Carvalho, Mariana Campanha Hilário Pereira, Sophia Kubo Nunes e Suéllen Yamasaki**, expresso meu mais sincero agradecimento pela convivência acadêmica, pela colaboração constante e pelo apoio irrestrito ao longo de toda a

minha trajetória. Os momentos compartilhados, marcados pelo companheirismo, pela compreensão e pela dedicação ao trabalho científico, foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal. A todos, meu profundo reconhecimento e gratidão. Foi, e sempre será, uma honra fazer parte desta equipe.

A todos os professores do Departamento de Ciências Básicas, **Ana Cláudia Nakamune, Alaíde Gonçalves, Antônio Hernandes Chaves Neto, Cláudio Aparecido Casatti, Cristina Antoniali Silva, Edilson Ervolino, Gabriel Mulinari dos Santos, João Carlos Callera, Mariza Akemi Matsumoto, Paulo Roberto Botacin, Rita Cássica Menegati Dornelles, Sandra Helena Penha de Oliveira e Wilson Galhego Garcia**, por somarem seus conhecimentos e contribuírem de forma significativa para o meu aprendizado ao longo desta trajetória acadêmica.

Aos professores membros da banca do Exame Geral de Qualificação de Doutorado, **Profa. Dra. Maria Sara de Lima Coutinho Mattera, Profa. Dra. Flávia Lombardi Lopes e Profa. Titular Sandra Helena Penha de Oliveira**, pelos pertinentes apontamentos que engrandeceram este estudo.

Aos membros titulares da Banca Examinadora de defesa da Tese, **Profa. Maria Aparecida Visconti, Profa. Gisele Fabrino Machado, Profa. Maria Sara de Lima Coutinho Mattera e Prof. Antônio Hernandes Chaves Neto**, bem como aos membros suplentes **Prof. Paulo Tambasco de Oliveira, Profa. Carla Roberta de Oliveira Carvalho e Profa. Thais Verônica Saori Tsosura**, que prontamente aceitaram o convite.

A **todos os professores** que fizeram parte da minha formação, pelo compromisso com o ensino, pela generosidade na transmissão do conhecimento e pela contribuição inestimável para a construção da minha trajetória acadêmica e pessoal.

Aos **colegas do curso** de pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba / UNESP.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)** e a Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA) pela oportunidade da realização e conclusão da minha iniciação científica e do meu mestrado.

Ao diretor e vice-diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, **Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem e Prof. Associado Luciano Tavares Ângelo Cintra**.

Aos funcionários da Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (STAEPE), **Samuel Aparecido Patim, Maurício Hiromi Tutumi e Patrick Santos Nogueira da Silva.**

Aos funcionários da Biblioteca, **Ana Claudia Martins Grieger Manzatti, Claudio Hideo Matsumoto, Denise Haruyo Nakamura, Maria Claudia de Castro Benez e Luis Claudio Sedlacek,** sempre prontos para nos ajudar.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FOA/UNESP, **Cristiane Regina Lui Mattos, Elis Andréa Pinto e Luís Felipe Bertucci Lima,** pela atenção dispensada e grande disposição em atender.

Aos representantes do Setor de Biotério, **Karen Raquel Miloca Ferraz e Gilmara Castilho,** pelo apoio, disponibilidade e contribuição essenciais para a realização deste estudo.

Aos representantes médicos veterinários (RTs), **Daniela Scantamburlo Denadai e Hugo Cavalari Silva,** pelo comprometimento, responsabilidade e contribuições essenciais para a condução ética e adequada deste estudo.

Ao secretário do comitê de ética em pesquisa, **Christopherson Benazzi Francischetti,** pela atenção, prontidão e suporte prestado ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

A todos os funcionários da UNESP, que de acordo com suas funções, prestaram sua importante parcela de contribuição nos diferentes estágios de realização desta pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**CNPq**) e Fundação para Desenvolvimento da **UNESP (FUNDUNESP),** que proporcionaram os recursos necessários para a realização das pesquisas em nosso laboratório.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88887.696856/2022-00.

A todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão deste trabalho.

A todos, muito obrigada!

EPÍGRAFE

*Nenhum homem entra no mesmo rio duas vezes,
pois nem o homem, nem o rio, serão os mesmos.*

Superar é tornar-se novo a cada instante.

“Heráclito de Éfeso”

BELARDI, B.E. EFEITOS DA LESÃO ENDO-PERIODONTAL VERDADEIRA SOBRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS MATERNAS E PROGRAMAÇÃO DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA NA PROLE ADULTA: ENVOLVIMENTO DE VIAS INFLAMATÓRIAS, ESTRESSE OXIDATIVO E EXPRESSÃO DE IRS-1 E GLUT4, 2026 (88f.) Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2026.

RESUMO

O conceito DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*) postula que exposições adversas durante a gestação podem programar alterações metabólicas duradouras na prole, aumentando o risco de doenças na vida adulta. Nesse contexto, inflamações bucais maternas, como a doença periodontal (DP), a periodontite apical (PA) e, especialmente, a lesão endo-periodontal (LEP), têm sido associadas à resistência insulínica (RI) na prole, sendo a LEP a condição que promove os efeitos mais pronunciados. Essas alterações envolvem a ativação de vias inflamatórias no músculo gastrocnêmio (MG) da prole, evidenciada pelo aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que amplifica a resposta inflamatória e compromete a expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), prejudicando o metabolismo da glicose. Estudos que investigam os efeitos da LEP verdadeira na vida adulta da prole ainda são escassos, tornando-se essencial explorar os mecanismos envolvidos nessas alterações. Nesse cenário, o estresse oxidativo desempenha papel fundamental na gênese e progressão dessas disfunções metabólicas. Assim, os objetivos do presente estudo foram verificar, em ratas mães com LEP: massa corpórea, ingestão alimentar, glicemia e insulinemia de jejum, bem como a concentração plasmática de TNF- α . Ademais, foram avaliados, em ratos adultos (proles de ratas com LEP), parâmetros metabólicos, inflamatórios e moleculares, incluindo glicemia, insulinemia, TNF- α , expressão gênica de *Slc2a4* e *Irs1*, conteúdo proteico de GLUT4 e IRS-1, proteínas inflamatórias (IRAK1 e TRAF6), grau de fosforilação de ERK1/2 e NF- κ B (p50/p65) e estresse oxidativo no MG. Este projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética (Protocolo CEUA: 0446-2022). Para tanto, 28 ratas Wistar (2 meses) foram distribuídas em quatro grupos: 1) ratas controle; 2) ratas com PA induzida no primeiro molar superior direito; 3) ratas com DP induzida no segundo molar superior direito; 4) ratas com LEP, nas quais a DP foi induzida no segundo molar superior direito e a PA no primeiro molar superior direito. Após 30 dias da indução das inflamações bucais, as ratas de todos os grupos foram colocadas para acasalamento com ratos saudáveis. Após o desmame, nas ratas mães foram realizados os seguintes experimentos: 1) glicemia e insulinemia, seguidos pelo cálculo do índice HOMA-IR; 2) avaliação da concentração

plasmática de TNF- α . Quando os filhotes machos completaram 75 dias, foram realizados os seguintes experimentos: 1) glicemia e insulinemia, seguidos pelo cálculo do índice de HOMA-IR; 2) expressão gênica de *Slc2a4* (GLUT4) e *Irs1* (IRS-1) por PCR em tempo real; 3) conteúdo das proteínas GLUT4, IRS-1, IRAK1 e TRAF6 em MG por *Western blotting*; 4) grau de fosforilação das proteínas ERK1/2 e NF- κ B (p50/p65), bem como seus conteúdos totais em MG; e 5) avaliação do estresse oxidativo no MG (enzimas antioxidantes: superóxido dismutase-SOD, catalase-CAT e glutathione peroxidase-GPx; Antioxidantes não enzimáticos: capacidade antioxidante total-FRAP, ácido úrico-AU e glutathione reduzida-GSH e produtos de dano oxidativo: proteínas carboniladas-PC e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico-TBARS). A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey, adotando-se nível de significância de $p < 0,05$. Os resultados demonstraram que, nas ratas mães, não houve diferenças no peso corporal e na ingestão alimentar entre os grupos. Entretanto, a glicemia aumentou exclusivamente no grupo LEP em comparação aos grupos CN, PA e DP. Além disso, observou-se aumento da insulinemia, do índice HOMA-IR e da concentração plasmática de TNF- α nos grupos PA, DP e LEP em relação ao CN, sendo essas alterações mais pronunciadas no grupo LEP. Nas proles adultas, houve redução do peso ao nascimento nos grupos descendentes de DP (PDP) e LEP (P-LEP) em comparação aos grupos controle (PCN) e PA (PPA), sem diferenças ao longo do crescimento pós-natal. Observou-se aumento da insulinemia, da RI e do TNF- α nos grupos PPA, PDP e P-LEP em relação ao PCN, com maior magnitude no grupo P-LEP, sem alterações na glicemia. Adicionalmente, verificou-se redução da expressão gênica de *Slc2a4* e *Irs1*, acompanhada de redução do conteúdo proteico de GLUT4, sem alterações no conteúdo de IRS-1. Essas alterações estiveram associadas ao aumento de marcadores inflamatórios (TRAF6, IRAK1 e p-NF- κ B p50/p65), mais acentuados no grupo P-LEP. No estado redox, observou-se redução da atividade das enzimas antioxidantes SOD e GPx nos grupos PPA, PDP e P-LEP em relação ao PCN. Por outro lado, houve aumento da atividade da CAT, bem como dos níveis de AU e da capacidade antioxidante total FRAP exclusivamente no grupo P-LEP, enquanto a GSH aumentou nos grupos PDP e P-LEP. Em contrapartida, observou-se redução dos marcadores de dano oxidativo (TBARS e PC) nos grupos PDP e P-LEP. Em conjunto, os dados demonstram que a exposição materna a inflamações bucais promove alterações metabólicas, inflamatórias e no estado redox da prole adulta. Destaca-se que a LEP verdadeira induz efeitos mais pronunciados tanto nas ratas mães quanto em suas proles, evidenciando maior comprometimento metabólico e inflamatório. Esses achados reforçam que a inflamação bucal materna é capaz de induzir desregulação sistêmica na prole adulta, caracterizada pela ativação de vias inflamatórias e

desequilíbrio redox, ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos na programação fetal e destacando a importância da saúde bucal materna na prevenção de doenças crônicas na vida adulta das proles.

Palavras-chave: Doenças Periodontais; Resistência à Insulina; Periodontite Apical; Inflamação.

BELARDI, B.E. EFFECTS OF TRUE ENDO-PERIODONTAL LESION ON MATERNAL METABOLIC ALTERATIONS AND PROGRAMMING OF INSULIN RESISTANCE IN ADULT OFFSPRING: INVOLVEMENT OF INFLAMMATORY PATHWAYS, OXIDATIVE STRESS, IRS-1 AND GLUT4 EXPRESSION, (88) Tese (Doutorado) - School of Dentistry of Araçatuba, São Paulo State University, 2026.

ABSTRACT

The DOHaD concept (Developmental Origins of Health and Disease) postulates that adverse exposures during gestation can program long-term metabolic alterations in the offspring, increasing the risk of diseases in adulthood. In this context, maternal oral inflammations, such as periodontal disease (PED), apical periodontitis (AP), and especially endo-periodontal lesion (EPL), have been associated with insulin resistance (IR) in the offspring, with EPL being the condition that promotes the most pronounced effects. These alterations involve the activation of inflammatory pathways in the offspring's gastrocnemius muscle (GM), evidenced by increased tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels and activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B), which amplifies the inflammatory response and impairs the expression of glucose transporter type 4 (GLUT4), compromising glucose metabolism. Studies investigating the effects of true EPL on offspring in adulthood remain scarce, making it essential to further explore the underlying mechanisms involved in these alterations. In this context, oxidative stress plays a fundamental role in the onset and progression of these metabolic dysfunctions. Thus, the objective of the present study was to evaluate, in dams with EPL, body weight, food intake, fasting glycemia and insulinemia, as well as plasma TNF- α levels. Additionally, in adult offspring (from EPL dams), metabolic, inflammatory, and molecular parameters were assessed, including glycemia, insulinemia, TNF- α levels, gene expression of *Slc2a4* and *Irs1*, protein content of GLUT4 and IRS-1, inflammatory proteins (IRAK1 and TRAF6), phosphorylation status of ERK1/2 and NF- κ B (p50/p65), and oxidative stress in the GM. This study was approved by the Animal Ethics Committee (CEUA protocol: 0446-2022). Twenty-eight Wistar rats (2 months old) were distributed into four groups: control (CN), AP, PED, and EPL. After 30 days of oral inflammation induction, the animals were mated with healthy males. After weaning, metabolic parameters were assessed in the dams. Male offspring were evaluated at 75 days of age. The results showed that, in dams, there were no differences in body weight or food intake among groups. However, glycemia increased exclusively in the EPL group compared to CN, AP, and PED groups. In addition, insulinemia, HOMA-IR index, and plasma TNF- α levels were

increased in AP, PED, and EPL groups compared to CN, with more pronounced alterations in the EPL group. In adult offspring, reduced birth weight was observed in PED-o and EPL-o groups compared to CN-o and AP-o groups, with no differences during postnatal growth. Increased insulinemia, IR, and TNF- α levels were observed in AP-o, PED-o, and EPL-o groups compared to CN-o, with greater magnitude in EPL-o, without changes in glycemia. Additionally, reduced gene expression of Slc2a4 and Irs1 was observed in PED-o and EPL-o groups, accompanied by decreased GLUT4 protein content, without changes in IRS-1 protein levels. These alterations were associated with increased inflammatory markers (TRAF6, IRAK1, and phosphorylated NF- κ B p50/p65), which were more pronounced in the EPL-o group. Regarding redox status, decreased activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) was observed in AP-o, PED-o, and EPL-o groups compared to CN-o. Conversely, catalase (CAT) activity, as well as uric acid (AU) levels and ferric reducing antioxidant power (FRAP), were increased exclusively in the EPL-o group, while reduced glutathione (GSH) levels were elevated in PED-o and EPL-o groups. In contrast, oxidative damage markers (TBARS and protein carbonyls, PC) were reduced in PED-o and EPL-o groups. Collectively, these findings demonstrate that maternal oral inflammation induces metabolic, inflammatory, and redox alterations in adult offspring. Notably, EPL induces more pronounced effects in both dams and their offspring, indicating greater metabolic and inflammatory impairment. These results reinforce that maternal oral inflammation can induce systemic dysregulation in adult offspring, characterized by activation of inflammatory pathways and redox imbalance, contributing to the understanding of fetal programming mechanisms and highlighting the importance of maternal oral health in preventing chronic diseases in offspring adulthood.

Keywords: Periodontal Diseases; Insulin Resistance; Apical Periodontitis; Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema representativo da metodologia de programação fetal.

Figura 2 – Imagens representativas da análise histológica das regiões periodontal e periapical 79 dias após a indução das lesões maternas. A coloração H.E (Hematoxilina-eosina) nos grupos controle–CN, com doença periodontal-DP e com periodontite apical-PA (a; d; b; c; e; f; g; h; i) mostra as regiões periapical e periodontal livres de infiltrado inflamatório (ampliação de 50x, 100x e 400x, respectivamente). O grupo DP apresenta infiltrado inflamatório moderado no tecido gengival (b, c) e o grupo PA denota infiltrado inflamatório intenso ao redor do ápice (e, f). Ambos os grupos denotando ruptura do ligamento periodontal e área de reabsorção óssea (ampliação de 50x e 400x). O grupo LEP (g, h, i) demonstrou intenso infiltrado inflamatório, além de extensa área de reabsorção óssea alveolar (aumento de 50x, 100x e 400x, respectivamente).

Figura 3 – A) Ingestão alimentar das ratas mães controle (CN), com periodontite apical (PA), com doença periodontal (DP) e com lesão endo-periodontal verdadeira (LEP). B) Massa corpórea dos grupos CN, PA, DP e LEP, avaliada semanalmente desde o início da gestação até o desmame (42 dias). Os valores são expressos como média $\pm$ SEM, $n = 7$.

Figura 4 – (A) Massa corpórea ao nascimento da prole de ratas controle (PCN), da prole de ratas com periodontite apical (PPA), da prole de ratas com doença periodontal (PDP) e da prole de ratas com lesão endodôntico-periodontal verdadeira (P-LEP). (B) Massa corpórea e (C) ingestão alimentar dos grupos PCN, PPA, PDP e P-LEP, avaliados semanalmente por 75 dias. Os resultados são apresentados como média $\pm$ SEM, $n = 18$. * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA.

Figura 5 – A) Avaliação da expressão gênica da proteína transportadora de glicose-GLUT4 (*Slc2a4*) e B) Avaliação da expressão gênica da proteína substrato do receptor de insulina 1-IRS-1 (*Irs1*) no músculo gastrocnêmio (MG) de ratos adultos, proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com doença periodontal (PDP), proles de ratas com periodontite apical (PPA) e proles de ratas com lesão endo-periodontal verdadeira (P-LEP). β -actina foi utilizada como gene endógeno. Os resultados

foram apresentados como média $\pm$ SEM, $n = 10$. * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA.

Figura 6 – Autorradiografias representativas (A e B): quantidades iguais de proteína foram submetidas à SDS-PAGE (185 μ g). Conteúdo proteico do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) (C) e do substrato do receptor de insulina (IRS-1) (D) no músculo gastrocnêmio (MG) de ratos adultos, proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com periodontite apical (PPA), proles de ratas com doença periodontal (PDP) e proles de ratas com lesão endodôntico-periodontal verdadeira (P-LEP). A β -actina foi utilizada como controle. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ SEM, $n = 8$. * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA; † $p < 0.05$ vs. PDP.

Figura 7 – (A) Autorradiografias representativas: quantidades iguais de proteína foram submetidas à SDS-PAGE (185 μ g). Foram utilizados como controles ERK1/2, NF- κ B e β -actina. Avaliação do conteúdo de TRAF6 (B) e IRAK-1 (C); do grau de fosforilação de ERK1/2 (D), NF- κ B p50 (E) e NF- κ B p65 (F), bem como de seus conteúdos totais, no músculo gastrocnêmio (MG) de ratos adultos, proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com periodontite apical (PPA), proles de ratas com doença periodontal (PDP) e proles de ratas com lesão endodôntico-periodontal verdadeira (P-LEP). Os resultados (expressos em unidades arbitrárias) são apresentados como média $\pm$ SEM, $n = 8$. * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA; † $p < 0.05$ vs. PDP.

Figura 8 – Avaliação da atividade da superóxido dismutase - SOD (A), Catalase – CAT (B) e glutathione redutase – GPx (C), normalizadas pela proteína total no músculo gastrocnêmio (MG) de proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com Periodontite Apical (PPA), proles de ratas com Doença Periodontal (PDP) e proles de ratas com Lesão Endo-Periodontal Verdadeira (P-LEP). Os valores são apresentados como média $\pm$ SEM ($n = 10$ animais por grupo). * $p < 0.05$ vs. PCN.

Figura 9 – Avaliação da atividade da Glutathione – GSH (A), Ácido Úrico – AU (B) e Capacidade Total Antioxidante (C), normalizadas pela proteína total no músculo gastrocnêmio (MG) de proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com Periodontite Apical (PPA), proles de ratas com Doença Periodontal (PDP) e proles de ratas com Lesão Endo-Periodontal Verdadeira (P-LEP). Os valores são

apresentados como média $\pm$ SEM (n = 10 animais por grupo). * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA; † $p < 0.05$ vs. PDP.

Figura 10 – Avaliação de Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS (A) e de Proteína Carbonilada – PC (B), normalizadas pela proteína total no músculo gastrocnêmio (MG) de proles de ratas controle (PCN), proles de ratas com Periodontite Apical (PPA), proles de ratas com Doença Periodontal (PDP) e proles de ratas com Lesão Endo-Periodontal Verdadeira (P-LEP). Os valores são apresentados como média $\pm$ SEM (n = 10 animais por grupo). * $p < 0.05$ vs. PCN; # $p < 0.05$ vs. PPA.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Glicemia, insulinemia, índice HOMA-IR e concentração plasmática de TNF- α em ratas mães com inflamações bucais (PA, DP e LEP).

Tabela 2 – Glicemia, insulinemia, índice HOMA-IR e concentração plasmática de TNF- α na prole de ratas controle e na prole de ratas com PA, DP e LEP experimentais.

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT/PKB – proteína quinase B
Actb – gene da β -actina (gene constitutivo)
ANOVA – análise de variância
AP – periodontite apical
AP-1 – proteína ativadora-1
AP-o – proles de ratas com periodontite apical
AU – ácido úrico
BMP-2 – proteína morfogenética óssea-2
BPN – baixo peso ao nascimento
CAT – catalase
cDNA – DNA complementar
CD14 – correceptor cluster de diferenciação 14
CN – controle
CN-o – proles de ratas controle
Ct – cycle threshold (ciclo limiar)
DEPC – dietilpirocarbonato
DM – diabetes mellitus
DM1 – diabetes mellitus tipo 1
DM2 – diabetes mellitus tipo 2
DNPH – 2,4-dinitrofenilhidrazina
DTPA – ácido dietilenotriaminopentaacético
DTT – ditioneitol
DP- Doença Periodontal
ECL – quimioluminescência aprimorada
EDTA – ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática
EPL – lesão endo-periodontal verdadeira
EPL-o – proles de ratas com lesão endo-periodontal verdadeira
EPM – erro padrão da média
ERK1/2 – quinases reguladas por sinal extracelular 1/2
EROs – espécies reativas de oxigênio

FAM – fluoróforo 6-carboxifluoresceína

FN- γ – interferon- γ

FOA/UNESP – Faculdade de Odontologia de Araçatuba / Universidade Estadual Paulista

FRAP – potencial antioxidante redutor férrico

GLUT4 – transportador de glicose tipo 4

GPx – glutational peroxidase

GPx-1 – glutational peroxidase 1

GSH – glutational reduzida

GSSG – glutational oxidada

HCl – ácido clorídrico

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

HOMA-IR – modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina

IKK – quinase do inibidor kappa B

IKK α – quinase do inibidor kappa B α

IKK α/β – quinase do inibidor kappa B α/β

IKK β – quinase do inibidor kappa B β

IKK γ – quinase do inibidor kappa B γ

IL-1 β – interleucina 1 beta

IL-6 – interleucina 6

IRAK – quinase associada ao receptor de interleucina-1

IRAK-1 – quinase 1 associada ao receptor de interleucina-1

IRS-1 – substrato do receptor de insulina 1

IRS – substratos do receptor de insulina

JNK – c-Jun N-terminal quinase

LBP – proteína ligante de LPS

LDL – lipoproteína de baixa densidade

LEP – Lesão Endo-periodontal Verdadeira

LPS – lipopolissacarídeo

MAPKs – proteínas quinases ativadas por mitógenos

MG – músculo gastrocnêmio

NaCl – cloreto de sódio

NaF – fluoreto de sódio

NF- κ B – fator nuclear kappa B

NIH – National Institutes of Health

O₂⁻ – ânion superóxido
OCN – osteocalcina
OH – radical hidroxila
PA – Periodontite Apical
PC – proteínas carboniladas
PCR – reação em cadeia da polimerase
PED – doença periodontal
PED-o – proles de ratas com doença periodontal
PEDs – doenças periodontais
pp185 – substrato do receptor de insulina (IRS-1/IRS-2)
qRT-PCR – PCR quantitativo em tempo real com transcrição reversa
RANKL – ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
RI – resistência à insulina
RNA – ácido ribonucleico
RNAm – RNA mensageiro
RUNX2 – fator de transcrição relacionado com Runt 2
S6K1 – proteína ribossômica S6 quinase beta-1
SB – solução basal
SDS – dodecil sulfato de sódio
SDS-PAGE – eletroforese em gel de poliacrilamida com SDS
Ser – serina
SI – sinal insulínico
SOCS1 – supressor da sinalização de citocinas 1
SOCS3 – supressor da sinalização de citocinas 3
SOD – superóxido dismutase
TAB – tecido adiposo branco periepididimal
TBARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA – ácido tricloroacético
TEMED – tetrametiletenodiamina
TLR – receptores do tipo Toll
TLR4 – receptor do tipo Toll 4
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
TRAF6 – fator associado ao receptor de TNF 6
TRAP – fosfatase ácida resistente ao tartarato

TRIS-HCl – tris(hidroximetil)aminometano cloridrato

Tris – hidroximetil aminometano

TPTZ – 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina

USA – Estados Unidos da América

VIC – fluoróforo VIC

XIAP – inibidor da apoptose ligado ao cromossomo X

RCIU – Restrição de crescimento intrauterino

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
1.1 Inflamações bucais: PA, DP e LEP verdadeira.....	25
1.2 Inflamação, estresse oxidativo, sinalização da insulina e RI	27
1.3 Relação entre estresse oxidativo, inflamações bucais no período gestacional e doenças na idade adulta da prole	31
2. OBJETIVOS	34
2.1 Objetivo geral	34
2.2 Objetivos específicos:	34
3. MATERIAL E MÉTODO.....	36
3.1 Animais	36
3.2 Análise histológica das regiões periapical e periodontal.....	39
3.3 Coleta de sangue e tecidos	40
3.4 Determinação da glicemia e insulinemia de jejum	41
3.5 Avaliação da resistência insulínica.....	41
3.6 Avaliação das proteínas das vias insulínica e inflamatória	41
3.6.1 Preparação das amostras	41
3.6.2 “Western blotting”	42
3.7 “PCR em tempo real”	43
3.7.1 Extração e quantificação do RNA total e transcrição reversa.....	43
3.7.2 PCR quantitativo	44
3.8 Análise do grau de estresse oxidativo no MG	45
3.8.1 Preparação dos homogenatos	45
3.8.2 Produtos de dano oxidativo.....	45
3.9 Análise da defesa antioxidante não enzimática (GSH, AU e FRAP) no MG.....	47
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	47

5. RESULTADOS	48
5.1 Imagens representativas da análise histológica da região periodontal e periapical 79 dias após a indução das lesões maternas.	48
5.2 Avaliação da massa corpórea e ingestão alimentar das ratas mães durante o período gestacional e a lactação (CN, PA, DP e LEP).	50
5.3 Avaliação da glicemia, insulinemia, índice de HOMA-IR e concentração plasmática de TNF- α em ratas mães com inflamações bucais (PA, DP e LEP).....	51
5.4 Massa corpórea e ingestão alimentar de ratos adultos, proles de ratas com inflamações bucais	52
5.5 Avaliação da glicemia, insulinemia, índice de HOMA-IR e concentração plasmática de TNF- α em proles adultas	53
5.6 Expressão do mRNA de Slc2a4 (GLUT4) e Irs1 (IRS-1) no músculo gastrocnêmio (MG) da prole adulta	54
5.7 Avaliação do conteúdo proteico de GLUT4 e IRS-1 no MG da prole adulta.....	55
5.8 Avaliação das vias inflamatórias no músculo gastrocnêmio (MG) da prole adulta.	56
5.9 Avaliação da defesa antioxidante enzimática (SOD, CAT e GPx) no MG	56
5.10 Avaliação da defesa antioxidante não enzimática (GSH, AU e FRAP) no MG.....	58
5.11 Avaliação do dano oxidativo (TBARS e PC) no MG.....	59
6. DISCUSSÃO	60
7. CONCLUSÃO	69
8. REFERÊNCIAS.....	70
ANEXO A.....	87
ANEXO B.....	88

1. INTRODUÇÃO

1.1 Inflamações bucais: PA, DP e LEP verdadeira

A PA é um processo inflamatório localizado na região do ápice radicular do dente, geralmente decorrente de infecção bacteriana originada no sistema de canais radiculares (SEGURA-EGEA; MARTIN-GONZALEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015; SASAKI *et al.*, 2016; NIAZI *et al.*, 2022). Essa condição decorre da resposta imunológica do hospedeiro à invasão microbiana do sistema de canais radiculares (SIQUEIRA; RÔÇAS, 2007; GRAUNAITE; LODIENE; MACIULSKIENE, 2011; ASGARY *et al.*, 2024). Entre os fatores etiológicos envolvidos, a cárie dentária constitui a principal via de entrada de microrganismos no canal pulpar (STASHENKO *et al.*, 1994; SIQUEIRA; RÔÇAS, 2009). Uma vez estabelecida, a infecção endodôntica torna-se uma fonte persistente de patógenos capazes de desencadear e sustentar a inflamação nos tecidos periapicais (SASAKI *et al.*, 2016; KARAMIFAR *et al.*, 2020).

De forma semelhante, a DP apresenta etiologia predominantemente associada à infecção bacteriana, resultante da interação entre microrganismos patogênicos e a resposta imunológica do hospedeiro (ÜSTÜN *et al.*, 2013; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). Durante esse processo, células do sistema imune, como neutrófilos e monócitos/macrófagos, são recrutadas para os focos infecciosos por meio de moléculas de adesão induzidas por citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina-1 (IL-1) (ABBAS, 2009; HAJISHENGALLIS, 2015). Após migrarem para o local da infecção, essas células reconhecem e fagocitam os patógenos por meio de receptores específicos e liberam mediadores inflamatórios que participam tanto da eliminação microbiana quanto dos processos de reparação tecidual (ABBAS, 2009; HAJISHENGALLIS, 2015). Nesse contexto, o TNF- α desempenha papel importante por estimular a atividade osteoclástica e a expressão de mediadores envolvidos na reabsorção óssea, contribuindo para a destruição dos tecidos periodontais (IACOPINO, 1995; LALLA; LAMSTER; SCHMIDT, 1998; BOYCE *et al.*, 2005).

A DP pode comprometer tanto os tecidos de suporte dentário, como a gengiva, quanto os tecidos de sustentação, incluindo cimento, osso alveolar e ligamento periodontal. Em adultos, o microbioma subgengival associado a essa doença é composto predominantemente por bactérias anaeróbias gram-negativas, como *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, reconhecidas como importantes patógenos periodontais (SRINIVAS; PARRY, 2012;

7. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que inflamações bucais maternas, especialmente a DP e a LEP verdadeira, promovem programação metabólica adversa na prole, caracterizada por BPN, RI, aumento de TNF- α e prejuízo da sinalização insulínica (IRS-1 e GLUT4), associados à ativação de vias inflamatórias no músculo esquelético. Esses efeitos foram mais pronunciados na LEP verdadeira, indicam que a severidade e a complexidade da inflamação intensificam os desfechos metabólicos. Esse fenótipo foi acompanhado por desregulação da homeostase redox, evidenciando a interação bidirecional entre inflamação e estresse oxidativo como eixo central na gênese da disfunção metabólica. Dessa forma, os dados apresentados contribuem para a compreensão dos mecanismos que conectam a saúde bucal materna à programação fetal, ressaltando a importância da prevenção e do manejo adequado das doenças inflamatórias bucais durante a gestação como estratégia para reduzir o risco de desfechos adversos e orientar o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, visando à prevenção de doenças metabólicas na vida adulta da prole.

8. REFERÊNCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, v. 105, p. 121–126, 1984. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3).

AIZAWA, K.; et al. Oral bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 36, n. 3, p. 508–514, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01173>.

AKIRA, S.; HOSHINO, K. Myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent pathways in Toll-like receptor signaling. *Journal of Infectious Diseases*, Oxford, v. 187, Suppl. 2, p. S356–S363, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1086/374749>.

AL-AMIN, M. M.; et al. Prenatal inflammation and oxidative stress. *Neuroscience*, v. 343, p. 407–417, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.020>.

ARAKI, E.; LIPES, M. A.; PATTI, M. E.; et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature*, London, v. 372, n. 6502, p. 186–190, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1038/372186a0>.

BAIN, J. L. et al. Experimental pulp exposure in rats: lack of association with systemic stress response. *Journal of Endodontics*, New York, v. 35, n. 5, p. 706–709, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.01.015>.

BARKER, D. J. P. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, London, v. 311, n. 6998, p. 171–174, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.171>.

BARKER, D. J. P. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, v. 311, p. 171–174, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.171>.

BARTHEL, C. R.; LEVIN, L. G.; REISNER, H. M.; TROPE, M. TNF- α release in monocytes after exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas endodontalis*. *Journal of Endodontics*, Baltimore, v. 23, n. 7, p. 435–438, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(97\)80002-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(97)80002-1).

BECK, J. D.; OFFENBACHER, S. Systemic effects of periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 76, n. 11, p. 2089–2100, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2089>.

BELARDI, B. E.; et al. Maternal endo-periodontal lesion affects insulin signaling in offspring skeletal muscle. *Life Sciences*, v. 323, 121700, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121700>.

BELLACOSA, A.; TESTA, J. R.; STILES, B.; TSICHLIS, P. N. A retroviral oncogene, akt, encoding a serine-threonine kinase containing an SH2-like region. *Science*, Washington, v. 254, n. 5029, p. 274–277, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1833819>.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power. *Analytical Biochemistry*, New York, v. 239, n. 1, p. 70–76, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, St. Louis, v. 61, p. 882–888, 1963. BIRDEN, H. H.; et al. Reactive oxygen species in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, London, v. 8, n. 7, p. 389–402, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.64>.

BLOCH-DAMTI, A.; BASHAN, N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, New York, v. 7, n. 11–12, p. 1553–1567, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1553>.

BOERSMA, B.; WIT, J. M. Catch-up growth. *Hormone Research*, v. 48, p. 99–105, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1159/000185425>.

BONORA, E.; TARgher, G.; ALBERICHE, M.; et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 23, n. 1, p. 57–63, 2000. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.57>.

BOSSHART, H.; HEINZELMANN, M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 1096, p. 1–17, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1397.064>.

CALKINS, K.; DEVASKAR, S. U. Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, Philadelphia, v. 41, n. 6, p. 158–176, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>.

CARAIVAN, O.; MANOLEA, H.; CORLAN-PETRE, C.; et al. Pulp changes in patients with chronic periodontitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, Bucharest, v. 53, n. 2, p. 209–213, 2012. DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.53.2.01>.

CASTRO, G. D. et al. Salivary cortisol and periodontal disease: a systematic evaluation. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 39, n. 7, p. 615–622, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01878.x>.

CHOMCZYNSKI, P.; SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction. *Analytical Biochemistry*, New York, v. 162, n. 1, p. 156–159, 1987. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90021-2).

COLLINS, J. G.; et al. Effects of Porphyromonas gingivalis infection on pregnancy outcome. *Infection and Immunity*, v. 62, n. 10, p. 4356–4361, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.62.10.4356-4361.1994>.

COLOMBO, M.; et al. Tumor necrosis factor- α in insulin resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Diabetes & Metabolism*, Paris, v. 38, n. 6, p. 465–472, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.05.002>.

DE OLIVEIRA, B. H.; NOGUEIRA, A. A.; et al. Oral health care during pregnancy. *Journal of Applied Oral Science*, Bauru, v. 22, n. 5, p. 376–381, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-775720140194>.

DEL AGUILA, L. F.; CLAFFY, K. P.; KIRSCHENBAUM, L. A.; et al. TNF- α impairs insulin signaling. *American Journal of Physiology*, v. 276, p. E849–E855, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.276.5.E849>.

DIDILESCU, A. C.; et al. Microbial associations in endo-periodontal lesions. *Journal of Endodontics*, v. 38, n. 7, p. 871–875, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.03.003>.

DONG, F. et al. Cardiac overexpression of catalase rescues cardiac contractile dysfunction induced by insulin resistance: role of oxidative stress, protein carbonyl formation and insulin sensitivity. *Diabetologia*, Berlin, v. 49, n. 7, p. 1421–1433, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0230-7>.

DONG, M.; ZHENG, Q.; FORD, S. P.; et al. Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, London, v. 55, p. 111–116, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.08.023>.

ERCAN, E.; ERDEMIR, A.; OZKAN, S. Y.; et al. Detection of periodontal pathogens in amniotic fluid. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 84, n. 3, p. 339–345, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120085>.

FABBRINI, E.; et al. Relationship between uric acid and antioxidant capacity. *Diabetes*, v. 63, p. 4066–4075, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-1396>.

FERNÁNDEZ-TWINN, D. S.; OZANNE, S. E. Early life nutrition and metabolic programming. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 1461, n. 1, p. 9–27, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.14133>.

FLOHÉ, L.; GÜNZLER, W. A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, New York, v. 105, p. 114–121, 1984. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1).

FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. Superoxide dismutases and redox signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 15, n. 6, p. 1583–1606, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>.

FURUYA, D. T.; et al. NF- κ B regulates GLUT4 expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 369, p. 10–18, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.015>.

GARFIN, D. E. One-dimensional gel electrophoresis. *Methods in Enzymology*, New York, v. 182, p. 425–441, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)82035-](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)82035-).

GHEZZI, E. M. et al. Relationship between salivary cortisol and periodontal disease. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 84, n. 5, p. 633–641, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120275>.

GODFREY, K. M.; BARKER, D. J. P. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*, Cambridge, v. 4, n. 2B, p. 611–624, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1079/PHN2001145>.

GOMES, M. S.; BLATTNER, T. C.; SANTOS, R. C.; et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? *Journal of Endodontics*, New York, v. 39, n. 10, p. 1335–1339, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.006>.

GOMES, M. S.; BLATTNER, T. C.; SANTOS, R. C.; et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? *Journal of Endodontics*, New York, v. 39, n. 10, p. 1335–1339, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.006>.

GONÇALVES, L. S.; et al. Endodontic-periodontal lesions: a review of the literature. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Campinas, v. 16, e17147, 2017. DOI: <https://doi.org/10.20396/bjos.v16i0.8650504>.

HEBERT, M. F.; et al. Placental transport and fetal exposure to environmental factors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Hoboken, v. 109, n. 3, p. 635–646, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2025>.

HEMALATHA, V. T.; MANIGANDAN, T.; SARUMATHI, T.; et al. Dental considerations in pregnancy. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, Mumbai, v. 5, Suppl. 1, p. S47–S50, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113286>.

HIENZ, S. A.; PIETRUSKA, M. D.; SKALSKA, A. B. Mechanisms of periodontitis development: genetic and environmental factors. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 69, n. 1, p. 7–22, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12073>.

HIROSUMI, J.; TSUJI, K.; TAMURA, M.; et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, London, v. 420, n. 6913, p. 333–336, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01137>.

HOFMAN, P. L.; et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *New England Journal of Medicine*, v. 337, p. 1769–1774, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372501>.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05485>.

HOTAMISLIGIL, G. S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A.; et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, Washington, v. 271, n. 5249, p. 665–668, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.271.5249.665>.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, Washington, v. 259, n. 5091, p. 87–91, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>.

HOUSTIS, N.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, v. 440, p. 944–948, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04634>.

JANSSON, T.; POWELL, T. L. Role of the placenta in fetal programming. *Clinical Science*, London, v. 113, n. 1, p. 1–13, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20060348>.

JOHNSON, R. J.; et al. Uric acid: a danger signal from the RNA world. *Hypertension*, v. 54, n. 2, p. 215–221, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131102>.

KADOWAKI, T.; et al. The role of IRS proteins in insulin signalling and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 106, n. 4, p. 459–465, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI10867>.

KAHN, C. R. The molecular mechanism of insulin action. *Annual Review of Medicine*, Palo Alto, v. 36, p. 429–451, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.36.020185.002241>.

KAHN, C. R.; WHITE, M. F. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 82, n. 4, p. 1151–1156, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113709>.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, London, v. 444, n. 7121, p. 840–846, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05482>.

KANDAN, P. M.; MENAGA, V.; KUMAR, R. R. Oral health in pregnancy. *Indian Journal of Dental Research*, Mumbai, v. 22, n. 3, p. 345–348, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.87069>.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, New York, v. 11, n. 5, p. 373–384, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, New York, v. 11, n. 5, p. 373–384, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.

KAWASHIMA, S.; et al. Role of catalase in oxidative stress. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, Kyoto, v. 51, n. 3, p. 165–172, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcbn.12-16>.

KHALIGHINEJAD, N.; AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; et al. Association between apical periodontitis and systemic conditions. *Journal of Endodontics*, v. 43, n. 12, p. 1997–2003, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.07.018>.

KIM, D. H.; SEARS, D. D. TLR4 and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, London, v. 13, n. 4, p. 365–369, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a99ff>.

KIM, D. H.; SEARS, D. D. TLR4 and insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, London, v. 13, n. 4, p. 365–369, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a99ff>.

KIRWAN, J. P.; et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, v. 51, n. 7, p. 2207–2213, 2002. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2207>.

KROGH-MADSEN, R.; et al. A 2-week TNF- α infusion induces insulin resistance in healthy humans. *Diabetes*, Alexandria, v. 55, n. 7, p. 1939–1945, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2337/db05-1686>.

KRUGER, N. J.; HAMMOND, J. B. W. Immunodetection of proteins. *Methods in Molecular Biology*, v. 3, p. 409–430, 1988.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, London, v. 227, p. 680–685, 1970. DOI: <https://doi.org/10.1038/227680a0>.

LANGLEY-EVANS, S. C.; McMULLEN, S. Developmental origins of adult disease. *Medical Principles and Practice*, Basel, v. 19, n. 2, p. 87–98, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1159/000273066>.

LEAL, Y.; et al. Association between apical periodontitis and pregnancy outcomes. *Journal of Endodontics*, v. 41, n. 3, p. 386–391, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.11.015>.

LEGUISAMO, N. M.; et al. GLUT4 regulation and insulin resistance. *Endocrine*, v. 43, n. 2, p. 256–263, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9713-4>.

LEHNEN, A. M.; LEGUISAMO, N. M.; PINTO, G. H.; MARKOSKI, M. M. The role of GLUT4 in the metabolic syndrome. *Clinics*, São Paulo, v. 65, n. 9, p. 903–907, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000900014>.

LEVINE, R. L. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, [S. l.], v. 186, p. 464–478, 1990. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86141-H.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_t$ method. *Methods*, San Diego, v. 25, n. 4, p. 402–408, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, Bethesda, v. 193, n. 1, p. 265–275, 1951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6).

LUCISANO, M. P.; et al. Microbial profile of endodontic-periodontal lesions: a systematic review. *Journal of Endodontics*, Baltimore, v. 40, n. 11, p. 1697–1706, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.07.009>.

MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 177–189, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>.

MADIANOS, P. N.; BOBETSIS, Y. A.; OFFENBACHER, S. Adverse pregnancy outcomes and periodontal disease. *Periodontology 2000*, v. 61, n. 1, p. 160–176, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00433>.

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, Hoboken, v. 17, n. 1, p. 24–38, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>.

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, Hoboken, v. 17, n. 1, p. 24–38, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v. 47, n. 3, p. 469–474, 1974. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714>.

MATTERA, M. S. L.; et al. Maternal oral inflammation and metabolic programming in offspring. *Journal of Periodontal Research*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.13145>.

MATTERA, M. S. L.; et al. Maternal periodontal disease and metabolic effects in offspring. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 87, n. 9, p. 1049–1058, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150709>.

MATTERA, M. S. L.; et al. Maternal periodontal disease programs metabolic dysfunction in offspring. *Journal of Periodontology*, v. 90, n. 6, p. 653–661, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0352>.

MEDHA; CHINMOY. Structure and function of Akt/PKB: a key regulator in insulin signalling. *Biochemical Journal*, London, v. 478, n. 3, p. 437–456, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20200915>.

MEDZHITOV, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 1, n. 2, p. 135–145, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35100529>.

MELO, N. S. F. O.; et al. Oral changes during pregnancy. *Revista de Odontologia da UNESP*, Araraquara, v. 36, n. 3, p. 251–255, 2007.

MICHELSSEN, K. S.; DOHERTY, T. M.; SHAH, P. K.; ARDITI, M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *Journal of Immunology*, Baltimore, v. 173, n. 10, p. 5901–5907, 2004. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.10.5901>.

MILLER, A. F.; et al. Superoxide dismutase and oxidative stress. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, San Diego, v. 525, n. 2, p. 145–154, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.01.002>.

MILLS, E. L.; et al. Glutathione metabolism and oxidative stress. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 34, n. 3, p. 1–15, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.001>.

MINGRONE, G.; et al. Down-regulation of GLUT4 in insulin resistance. *Diabetes*, v. 51, p. 295–303, 2002. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.295>.

MYATT, L. Placental adaptive responses and fetal programming. *The Journal of Physiology*, London, v. 596, n. 16, p. 3455–3466, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP275750>.

NAGANO, M.; et al. post-transcriptional regulation of insulin signaling. *Endocrine Journal*, Tokyo, v. 62, n. 5, p. 417–425, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0606>.

NIEHAUS, W. G.; SAMUELSSON, B. Formation of malonaldehyde from phospholipid arachidonate during microsomal lipid peroxidation. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v. 6, n. 1, p. 126–130, 1968. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1968.tb00428>.

NITA, M.; GRZYBOWSKI, A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the aging process and age-related diseases. *Clinical Interventions in Aging*, Auckland, v. 11, p. 1563–1570, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S92111>.

NITA, M.; GRZYBOWSKI, A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the aging process and age-related diseases. *Clinical Interventions in Aging*, Auckland, v. 11, p. 1563–1570, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S92111>.

OFFENBACHER, S.; et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology*, v. 67, n. 10, p. 1103–1113, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.10s.1103>.

PABON, M. A.; et al. Inflammation and metabolic dysfunction. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00236>.

PALSSON-MCDERMOTT, E. M.; O'NEILL, L. A. J. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*, Oxford, v. 113, n. 2, p. 153–162, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01976>.

PERRONE, S.; et al. Oxidative stress in fetal and neonatal diseases. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, London, v. 29, n. 10, p. 1–8, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1046830>.

PERSSON, T.; et al. Oxidative stress and inflammatory responses in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 41, n. 3, p. 283–293, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12208>.

PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, New York, v. 90, n. 5A, p. 11G–18G, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02554-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02554-7).

PHENGPOL, N.; et al. Maternal metabolic environment and offspring cardiometabolic health: a DOHaD perspective. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 14, p. 1–15, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1158123>.

PISCHON, N.; et al. Periodontitis and systemic diseases. *Journal of Periodontology*, v. 78, n. 11, p. 2069–2077, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060319>.

PLOMGAARD, P.; et al. TNF- α induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 12, p. 3446–3455, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI25108>.

RAGHUNATH, M.; et al. Oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Placenta*, London, v. 30, Suppl. A, p. S36–S41, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.007>.

RAINS, J. L.; JAIN, S. K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v. 50, n. 5, p. 567–575, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>

RAMSAY, D. S.; LEWIS, S. J. Activation of the stress response by pain. *Behavioral and Brain Sciences*, Cambridge, v. 18, n. 2, p. 293–323, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0140525X00038487>.

RASHID, K.; BROWN, R. W. Oxidative stress and developmental programming. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, Cambridge, v. 9, n. 3, p. 1–10, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1017/S2040174417000680>.

RAYCHAUDHURI, N.; et al. Epigenetic regulation in insulin signaling. *Diabetes*, Alexandria, v. 57, n. 5, p. 1230–1237, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0999>.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, P.; RAMIRO-CORTIJO, D.; REYES-HERNÁNDEZ, C. G.; et al. Implication of oxidative stress in fetal programming. *Antioxidants*, Basel, v. 7, n. 7, p. 95, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox7070095>.

ROTSTEIN, I.; SIMON, J. H. S. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 34, n. 1, p. 165–203, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2003.003421>.

ROTSTEIN, I.; SIMON, J. H. S. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 34, n. 1, p. 165–203, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2003.003421>.

SAINI, R. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes. *Journal of Family and Community Medicine*, Riyadh, v. 17, n. 1, p. 31–35, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-1683.68783>.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, London, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/414799a>.

SEBASTIANI, F. R.; et al. Oral health in pregnancy: myths and truths. *Revista Gaúcha de Odontologia*, Porto Alegre, v. 58, n. 4, p. 531–536, 2010.

SHARMA, A.; et al. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms. *Antioxidants*, v. 9, n. 9, p. 826, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090826>.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 116, n. 7, p. 1793–1801, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI29069>.

SIMRING, M.; GOLDBERG, M. The pulpal pocket approach: retrograde periodontitis. *Journal of Periodontology*, Chicago, v. 35, n. 1, p. 22–48, 1964. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1964.35.1.22>.

SIQUEIRA, F. M.; et al. Maternal periodontal disease and preterm birth. *Journal of Clinical Periodontology*, Copenhagen, v. 34, n. 7, p. 554–560, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01081>.

SRIVASTAVA, S.; RAMANA, K. V. Focus on molecular mechanisms of IL-1 β -induced NF- κ B activation. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 46, n. 11, p. 1474–1485, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.014>.

STARZYŃSKA, A.; et al. Periodontal disease and systemic inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 11, n. 3, p. 1–15, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030767>.

STARZYŃSKA, A.; et al. Periodontal disease and systemic inflammation. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 3, p. 767, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030767>.

STEINBERG, G. R.; et al. Tumor necrosis factor α -induced insulin resistance. *American Journal of Physiology*, v. 290, p. E161–E171, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00526.2005>.

STERN, M. H. et al. Periapical lesions: a clinical and histologic study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, St. Louis, v. 51, n. 3, p. 285–292, 1981. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(81\)90086-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(81)90086-4).

SULYOK, E.; et al. Developmental origins of health and disease: the role of oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, Basel, v. 12, n. 3, p. 1–18, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12030572>.

SUN, X. J.; ROTHENBERG, P.; KAHN, C. R.; et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*, London, v. 352, n. 6330, p. 73–77, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1038/352073a0>.

SUNDQVIST, G. Ecology of the root canal flora. *Journal of Endodontics*, Baltimore, v. 18, n. 9, p. 427–430, 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80842-3](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80842-3).

SUNITHA, V. R.; EMMA, K.; PRADEEP, K.; et al. Endo-perio lesions: diagnosis and clinical considerations. *Indian Journal of Dental Research*, Mumbai, v. 19, n. 3, p. 266–270, 2008. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.42969>.

SUNITHA, V. R.; EMMA, K.; PRADEEP, K.; et al. Endo-perio lesions: diagnosis and clinical considerations. *Indian Journal of Dental Research*, Mumbai, v. 19, n. 3, p. 266–270, 2008. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.42969>.

TAMEMOTO, H.; KADOWAKI, T.; TSUCHIHASHI, K.; et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature*, London, v. 372, n. 6502, p. 182–186, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1038/372182a0>.

TAYLOR, G. W.; BORGNACKE, W. S. Periodontal disease: associations with diabetes. *Annals of Periodontology*, v. 13, n. 1, p. 99–112, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1902/annals.2008.080610>.

THOMPSON, L. P.; AL-HASAN, Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *Reproductive Sciences*, Thousand Oaks, v. 19, n. 6, p. 562–572, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719111432860>.

THORNBURG, K. L.; OTIENO, T.; LOU, E. Y.; et al. The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*, London, v. 31, Suppl., p. S54–S59, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.002>.

TORRES-TORRES, J.; et al. Oxidative stress and inflammation in pregnancy and fetal programming. *Antioxidants*, Basel, v. 13, n. 2, p. 1–20, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13020215>.

TSAI, C. Y.; HSIEH, C. Y.; CHANG, Y. F.; et al. The association between apical periodontitis and systemic inflammation. *PLoS One*, San Francisco, v. 11, n. 3, e0150959, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150959>.

TSAI, C. Y.; HSIEH, C. Y.; CHANG, Y. F.; et al. The relationship between apical periodontitis and systemic inflammation. *PLoS One*, San Francisco, v. 11, n. 3, e0150959, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150959>.

TSOSURA, T. V.; et al. Maternal apical periodontitis affects oxidative stress in offspring skeletal muscle. *Life Sciences*, v. 270, 119145, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119145>.

TSOSURA, T. V.; et al. Maternal apical periodontitis induces insulin resistance in adult offspring. *Journal of Endodontics*, v. 45, n. 9, p. 1091–1097, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.05.015>.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Oxford, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.

WANG, C.; DENG, L.; HONG, M.; et al. TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. *Nature*, London, v. 412, n. 6844, p. 346–351, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1038/35085597>.

WANG, X.; et al. Prenatal inflammation and oxidative stress. *Brain Research*, Amsterdam, v. 1103, p. 150–157, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.087>.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 5, p. 1111–1119, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI25102>.

WHITE, M. F. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Molecular and Cellular Biochemistry*, The Hague, v. 182, n. 1–2, p. 3–11, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1006824122081>.

WHITEMAN, E. L.; CHO, H.; BIRNBAUM, M. J. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Amsterdam, v. 13, n. 10, p. 444–451, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00662-8](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00662-8).

WINN, V. D.; et al. Oxidative stress in embryonic development. *Placenta*, London, v. 29, p. 73–80, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.10.011>.

WU, F.; TIAN, F. J.; LIN, Y. Oxidative stress in placenta. *Histochemistry and Cell Biology*, Berlin, v. 143, n. 5, p. 447–458, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-015-1307-4>.

WU, F.; TIAN, F. J.; LIN, Y.; et al. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. *American Journal of Reproductive Immunology*, Hoboken, v. 76, n. 4, p. 258–271, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12528>.

XU, H.; LEI, X. Molecular mechanisms of inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.647681>.

YAMAMOTO, M.; TAKEDA, K. Current views of Toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterology Research and Practice*, London, v. 2010, Article ID 240365, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/240365>.

YOCKEY, Laura J.; IWASAKI, Akiko. Role of interferons and cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*, v. 49, n. 3, p. 397–412, 2018. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017.

ZHANG, Y.; et al. Intrauterine growth restriction and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v. 120, p. 116–124, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.001>.