

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 10/02/2028

ANNA CLARA CACHONI

**AVALIAÇÃO COGNITIVA EM RATOS COM PERIODONTITE
APICAL TRATADOS COM MELATONINA**

Araçatuba - SP
2026

ANNA CLARA CACHONI

**AVALIAÇÃO COGNITIVA EM RATOS COM PERIODONTITE
APICAL TRATADOS COM MELATONINA**

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

Área de Concentração: Ciências, ênfase em Endodontia

Orientadora: Prof^a. Dr. Titular Dóris Hissako Matsushita

Coorientador: Prof. Associado Luciano Tavares Ângelo Cintra

**Araçatuba - SP
2026**

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

C119a Cachoni, Anna Clara.
Avaliação cognitiva em ratos com periodontite apical
tratados com melatonina / Anna Clara Cachoni. - Araça-
tuba, 2026
128 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia,
Araçatuba

Orientadora: Profa. Doris Hissako Matsushita

Coorientador: Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra

1. Melatonina 2. Periodontite periapical 3. Inflamação
4. Cognição

Black D24
CDD 617.67

Dedico este trabalho à minha
mãe, Jane Mara Cachoni de
Souza que sempre foi exemplo
de determinação e trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ter me capacitado, dado forças e me guiado nesse caminho.

Agradeço a **Profª. Titular Doris Hissako Matsushita** pela oportunidade, pelos ensinamentos, pela disponibilidade, atenção, auxílio prestados durante o desenvolvimento deste trabalho e recepção calorosa na cidade de Araçatuba e em seu laboratório.

Ao coorientador **Prof. Associado Luciano Ângelo Tavares Cintra**, pela ajuda na execução de parte dos experimentos.

Ao coordenador do curso de Endodontia, **Prof. Associado Rogério de Castilho Jacinto**, que me recebeu tão bem na cidade de Araçatuba, sempre oferecendo apoio, orientação e auxílio nos momentos de dúvida.

Agradeço à minha família, que desde o início acreditou em mim e, mesmo nos períodos em que não contei com bolsa, ofereceu-me apoio financeiro e emocional para que eu pudesse seguir em frente, minha mãe **Jane Mara Cachoni de Souza** e seu companheiro **Rodrigo Alves de Moraes**, meus tios: **Jairo Padilha de Souza Junior**, **Rosangela Molina**, **Jucemara Cachoni de Souza Soares**, **Marco Antônio Soares**, **Jilmara Cachoni Sen** e **Edson Sen**, meus primos: **Jessica Molina Santini**, **Lais de Souza Soares Rodrigues**, **Yan Cachoni Sen**, **Amanda Molina de Souza**, **Raissa Cachoni Sen** e **Lucas de Souza Soares**.

Ao meu namorado, **Mateus Carvalho Miquelin**, por todo amor e suporte nesse processo, minha sogra **Gláucia Ortiz Carvalho Miquelin**, meu sogro **Valdinei Miquelin** e meu cunhado **Gustavo Carvalho Miquelin**, agradeço imensamente a essa família que me acolheu e que me apoia todos os dias.

Agradeço a minha irmã de coração **Laura Noveli Ferreira** e sua família, **Rosana Noveli Ferreira**, **Fabian Ferreira**, **Pedro Noveli Ferreira** e meu sobrinho **Francisco Noveli**. Muito obrigada por todo carinho de vocês.

Aos colegas do Laboratório de Endocrinologia, mestrandos, doutorandos e pós-doutorandos: **Bianca Elvira Belardi**, **Ana Carla Ywabuchi Nobumoto**, **Bruna de Oliveira Alves**, **Estevão Lopes Pereira**, **Marco de Luca Monteiro Sturaro**, **Maria**

Sara de Lima Coutinho Mattera e Almir Gabriel Bolonhez Rodrigues, 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 por me receberem tão bem no departamento, pelo apoio e companhia diária. Foi, e sempre será, uma honra fazer parte desta equipe, muito orgulho de pertencer a essa família também.

Às minhas amigas de jornada que fiz nesse tempo em Araçatuba que me acolheram muito bem, e **Carolina Sayuri Wajima, Vitória Marques Gomes e Bianca Tieme Uehara** e aos demais amigos que fiz nesse período. Além das minhas amigas de Ourinhos e Jacarezinho que sempre estão comigo, **Isadora Mouta Correa, Gabriela Maria Mouta Correa, Maria Julia Oliveira Lucente, Izabella Carolina Mariano, Grazielle Moraes, Carolina Yumi, Amanda Possidônio, Heloisa Piovezan Melo, Geovana Vieira, Ana Laura Oliveira, Vitória Maria Moraes e Micael Borges Cadari**.

Aos amigos da cidade e do laboratório de Roma, Itália, que foram importantes no meu crescimento profissional e pessoal, **Gabriel, Fabio, Clara, Illari, Silvia, Cris, Alberto, Giamarco, Valentina e Flaminia**. Grazie a mille!

A todos os professores do Departamento de Dentística e Endodontia, **Prof. Assist. Dr. Carlos Roberto Emerenciano Bueno, Prof. Associado Elói Dezan Junior, Prof. Associado Gustavo Sivieri de Araújo, Prof. titular João Eduardo Gomes Filho, Prof. Associado Luciano Tavares Ângelo Cintra, prof. Associado Rogério de Castilho Jacinto e prof.^a Substituta Ana Maria Veiga Marques**, por dividirem seus conhecimentos e tanto aprendizado ao longo desta trajetória acadêmica.

Aos professores do Departamento de Ciências Básicas, **Alaíde Gonçalves, Antônio Hernandes Chaves Neto, Cláudio Casatti, Cristina Antoniali Silva, Edilson Ervolino, Gabriel Mulinari dos Santos, João Carlos Callera, Mariza Akemi Matsumoto, Paulo Roberto Botacin, Rita Cássica Menegati Dornelles, Roberta Okamoto e Sandra Helena Penha de Oliveira** 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 Mestrado, **Prof. Titular João Eduardo Gomes Filho** e **Prof. Associado Rogério de Castilho Jacinto**, pelos pertinentes apontamentos que engrandeceram este estudo.

Aos membros titulares da Banca Examinadora de defesa da Dissertação, **Prof. Titular João Eduardo Gomes Filho** e **Prof. Associado Rogério de Castilho Jacinto**, bem como aos membros suplentes **Prof. Assist. Dr. Carlos Roberto Emerenciano Bueno** e **Prof^a. Thais Verônica Saori Tsosura**, que prontamente aceitaram o convite.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)** e a Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA) pela oportunidade da realização e conclusão 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 à **Fundação para Desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP)**, que proporcionaram os recursos necessários para a realização das pesquisas em nosso laboratório.

Agradeço, com todo o meu carinho, a cada pessoa que, de alguma forma, fez parte desta caminhada e contribuiu para a realização desta dissertação. Cada orientação, gesto de apoio, palavra de incentivo, momento compartilhado e demonstração de afeto tornaram este percurso mais leve, significativo e especial. Nenhuma conquista é construída sozinha, e sou profundamente grata por ter encontrado, ao longo desta trajetória, pessoas que acreditaram em mim, acolheram minhas dificuldades e celebraram cada pequena vitória. Levo comigo não apenas os aprendizados acadêmicos, mas também as lembranças, os vínculos e o carinho de todos que estiveram presentes na construção desta etapa tão importante da minha vida. A cada um de vocês, o meu mais sincero agradecimento e todo o meu amor.

Agradeço ao apoio **da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001, processo nº 88887.965882/2024-00.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2024/07729-0 e 2025/08439-9.

“Nada na vida deve ser temido,
apenas compreendido”

Marie Curie

RESUMO

CACHONI, A. C. **Avaliação cognitiva em ratos com periodontite apical tratados com melatonina**. 2026. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2026.

Atualmente, está bem estabelecido na literatura que inflamações crônicas de origem oral, como a Periodontite Apical (PA) e a Doença Periodontal (DP), podem desencadear desordens sistêmicas, incluindo alterações no sistema nervoso central. A PA é caracterizada por uma inflamação na região periapical, geralmente decorrente de infecção bacteriana do sistema de canais radiculares, promovendo aumento de citocinas pró-inflamatórias capazes de se disseminar sistemicamente. Essas citocinas estão associadas à maior expressão de proteínas como TAU e β -amilóide ($A\beta$), relacionadas a déficits cognitivos e ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a demência. Apesar dessa associação, ainda há escassez de estudos que investiguem diretamente a relação entre PA e alterações cognitivas. Nesse contexto, a melatonina (MEL) destaca-se por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além de sua capacidade de modular a hiperfosforilação da proteína TAU. O objetivo foi investigar se a periodontite apical induz alterações neuro inflamatórias em ratos jovens e se a melatonina atenua esses efeitos *in vivo*. Como metodologia, foram utilizados cinquenta e dois ratos *Wistar* jovens foram distribuídos em quatro grupos: controle (CN), controle tratado com melatonina (CNMEL), periodontite apical (PA) e PA tratada com melatonina (PAMEL). A PA foi induzida por exposição pulpar nos primeiros e segundos molares do lado direito, e a melatonina (MEL, 5 mg/kg) foi administrada por gavagem durante 60 dias. Os testes comportamentais foram realizados antes da indução da lesão e ao final do experimento, seguidos pela eutanásia e coleta do hipocampo para análises bioquímicas. A PA aumentou o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no plasma e no hipocampo, bem como a ativação hipocampal da quinase N-terminal c-Jun (JNK) e a fosforilação da proteína TAU, sendo esses efeitos atenuados pela MEL. Em contrapartida, a ativação da IKK e os níveis de beta-amilóide não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A PA também induziu comportamento semelhante à ansiedade e prejuízo na memória de reconhecimento de longo prazo, efeitos parcialmente ou totalmente atenuados pela MEL. Conclui-se que a PA induziu neuroinflamação sistêmica e hipocampal, associada à ativação de vias inflamatórias

e aumento da fosforilação de TAU, com prejuízos comportamentais e cognitivos, enquanto a MEL atenuou essas alterações. A integração entre o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da periodontite apical, associada a intervenções farmacológicas adjuvantes, como a melatonina, representa uma abordagem preventiva e terapêutica inovadora. Essa estratégia integrada pode reduzir a carga inflamatória sistêmica, preservar a função cognitiva e promover um envelhecimento mais saudável, refletindo positivamente na qualidade de vida, na saúde geral da população e na redução dos custos relacionados às doenças crônicas associadas à inflamação.

Palavras-chave: melatonina; periodontite periapical; inflamação; cognição.

ABSTRACT

CACHONI, A. C. **Cognitive evaluation in rats with apical periodontitis treated with melatonin**. 2026. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, 2026.

Currently, it is currently well established in the literature that chronic oral inflammatory conditions, such as apical periodontitis (AP) and periodontal disease (PD), can trigger systemic disorders, including alterations in the central nervous system. AP is characterised by inflammation in the periapical region, generally resulting from bacterial infection of the root canal system, and promotes increased production of pro-inflammatory cytokines that can disseminate systemically. These cytokines have been associated with increased expression and accumulation of proteins such as TAU and amyloid-beta ($A\beta$), which are related to cognitive impairment and the development of neurodegenerative diseases, including dementia. Despite this association, studies directly investigating the relationship between AP and cognitive alterations remain scarce. In this context, melatonin (MEL) has attracted attention because of its anti-inflammatory and antioxidant properties, as well as its ability to modulate TAU protein hyperphosphorylation. The aim of this study was to investigate whether apical periodontitis induces neuroinflammatory alterations in young rats and whether melatonin attenuates these effects in vivo. Fifty-two young Wistar rats were allocated to four groups: control (CN), melatonin-treated control (CNMEL), apical periodontitis (AP), and melatonin-treated AP (APMEL). AP was induced through pulp exposure of the right first and second molars, and melatonin (MEL, 5 mg/kg) was administered by gavage for 60 days. Behavioural tests were performed before lesion induction and at the end of the experimental period, followed by euthanasia and hippocampal collection for biochemical analyses. AP increased tumour necrosis factor-alpha ($TNF-\alpha$) levels in both plasma and the hippocampus, as well as hippocampal activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and TAU protein phosphorylation. These effects were attenuated by MEL. In contrast, IKK activation and amyloid-beta levels did not differ significantly among the groups. AP also induced anxiety-like behaviour and impaired long-term recognition memory, and these effects were partially or completely attenuated by MEL. In conclusion, AP induced systemic and hippocampal neuroinflammation associated with the activation of inflammatory signalling pathways and increased TAU phosphorylation, resulting in behavioural and cognitive impairments, whereas MEL

attenuated these alterations. The integration of early diagnosis and appropriate treatment of apical periodontitis with adjunctive pharmacological interventions, such as melatonin, represents an innovative preventive and therapeutic approach. This integrated strategy may reduce the systemic inflammatory burden, preserve cognitive function, and promote healthier ageing, thereby positively affecting quality of life, the overall health of the population, and the reduction of costs associated with chronic inflammation-related diseases.

Keywords: melatonin; apical periodontitis; inflammation; cognition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gavagem com melatonina 5mg/kg	34
Figura 2 - Fotomicrografias de molares	42
Figura 3 – Avaliação do peso corporal e Avaliação da ingestão de alimentos	43
Figura 4 – Análise do tempo de permanência do animal no teste de campo aberto	44
Figura 5 - Porcentagem de alternâncias espontâneas no labirinto em cruz em ratos jovens	45
Figura 6 –Desempenho cognitivo e comportamento exploratório no teste de reconhecimento de objetos em ratos adultos-jovens	46
Figura 7 - Avaliação de β -amilóide e p-TAU no hipocampo de ratos adultos	48
Figura 8 - Avaliação de conteúdo de TNF- α , da JNK e IKK no estado de fosforilação no hipocampo de ratos adultos - jovens.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-6 e IL1 β .

47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AP	Apical Periodontitis
AP-1	Proteína ativadora-1
APMEL	AP tratada com melatonina
APP	Proteína precursora beta-amiloide
A β	Beta-amiloide
A β 1-40	Peptídeo beta-amiloide 1-40
A β 1-42	Peptídeo beta-amiloide 1-42
BA	Braço aberto
BACE-1	Beta-secretase 1
BF	Braço fechado
CA1	Região CA1 do hipocampo
CA3	Região CA3 do hipocampo
CD14	Cluster de diferenciação 14
CDK5	Quinase dependente de ciclina 5
CN	Controle
CNMEL	Controle tratado com melatonina
CTF	Fragmento C-terminal
DA	Doença de Alzheimer
DG	Giro denteado
DM	Diabetes mellitus
DP	Doença periodontal
DTT	Ditiotreitol
ECL	Quimioluminescência aprimorada
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FOA/UNESP	Faculdade de Odontologia de Araçatuba/Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”.
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase-3 beta
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HP	Hipocampo
i.p.	Intraperitoneal

IFN- γ	Interferon-gama
IKK	Quinase do inibidor kappa B
IKK α	Quinase do inibidor kappa B alfa
IKK α/β	Quinase do inibidor kappa B alfa/beta
IKK β	Quinase do inibidor kappa B beta
IKK γ	Quinase do inibidor kappa B gama
IL-1	Interleucina 1
IL-1 α	Interleucina 1 alfa
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
I κ B	Proteína inibitória kappa B
JNK	Quinase N-terminal c-Jun
LC	Locus coeruleus
LPS	Lipopolissacarídeo
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MAPKs	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
MCP	Memória de curto prazo
MD-2	Fator de diferenciação mieloide 2
MDF	Fibra de média densidade
MEL	Melatonina
MLP	Memória de longo prazo
MMPs	Metaloproteinases de matriz
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido
NaF	Fluoreto de sódio
NEMO	Modulador essencial do NF- κ B
NFTs	Emaranhados neurofibrilares
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NORT	Teste de reconhecimento de objeto novo
OPG	Osteoprotegerina
p.c.	Peso corpóreo
p38-MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno p38
PA	Periodontite apical
PAMEL	Periodontite apical tratada com melatonina
PB	Tampão fosfato

PCR	Proteína C reativa
PD	Periodontal Disease
p-IKK	IKK fosforilada
p-JNK	JNK fosforilada
p-TAU	TAU fosforilada
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
SB	Solução basal
SD	Standard deviation / desvio padrão
SDS	Dodecil sulfato de sódio
SDS-PAGE	Eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecil sulfato de sódio
SPs	Placas senis
TAU	Proteína Tau
TEMED	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
TLR	Receptor do tipo Toll
TLR4	Receptor do tipo Toll 4
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
UNESP	Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
WB	Western blotting
α -secretase	Alfa-secretase
β -actina	Beta-actina
β -CTF	Fragmento C-terminal beta
β -secretase	Beta-secretase
γ -secretase	Gama-secretase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Periodontite Apical e a relação com o desenvolvimento de doenças sistêmicas	21
1.2 A relação entre: doenças bucais, inflamação e o desenvolvimento de inflamações cognitivas	22
1.3 O uso da melatonina como terapêutica para melhorar ou prevenir alterações cognitivas	28
2 OBJETIVOS	31
2.1 GERAL	31
2.2 ESPECÍFICO	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 Animais	32
3.2 Grupos Experimentais	32
3.3 Indução da Periodontite Apical	32
3.4 Gavagem com Melatonina	33
3.5 Testes Funcionais e Cognitivos	34
3.5.1 Teste de reconhecimento de objetos	35
3.5.2 Teste de Campo aberto	36
3.5.3 Teste de Labirinto em cruz elevada	36
3.6 Coleta e Armazenamento de Amostras de Tecido	36
3.7 Eutanásia por Decapitação	36
3.8 Eutanásia por Perfusão Transcardíaca	37
3.9 Análise Histológica por Coloração de Nissl	37
3.10 Coleta de Sangue e Tecidos	38
3.11 Avaliação do grau de fosforilação da proteína TAU, do conteúdo de β -amilóide, conteúdo de TNF- α , p-IKK e p-JNK	39
3.11.1 Preparação das amostras	39
3.11.2 “Western blotting”	39
3.12 Concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-6 e IL-1 β	41
3.13 Análise Estatística	41
4 RESULTADOS	42
4.1 Análise Histológica da Inflamação	42
4.2 Ingestão Alimentar e Peso Corporal	43

4.3 Campo Aberto	43
4.4 Análise Labirinto em Cruz	44
4.5 Teste de Memória	45
4.6 Concentrações Plasmáticas de TNF- α , IL-6 e IL1 β	47
4.7 Western Blotting β -Amiloide e TAU no Hipocampo	47
4.8 Avaliação de Vias Inflamatórias no Hipocampo	49
4.9 Análise Histológica por Coloração de NISSL do Hipocampo	49
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Periodontite Apical e a relação com o desenvolvimento de doenças sistêmicas

A periodontite apical (PA) é uma inflamação no ápice da raiz dental ocasionada geralmente a partir da infecção por bactérias advindas do sistema de canal radicular (Cintra et al., 2021; González Ramírez et al., 2020; Sasaki et al., 2016). Esta patologia ocorre como consequência de vários estímulos nocivos à polpa do dente, como traumas físicos, químicos ou processos iatrogênicos (Graunaite et al., 2011; Ricucci et al., 2020). Contudo, a cárie dentária compreende o principal meio pelo qual os microrganismos adentram o canal pulpar (Stashenko et al., 1994). O canal radicular infectado é uma fonte persistente de patógenos bacterianos que estimulam secundariamente a resposta inflamatória na região que circunda o ápice radicular denominada região periapical (Sasaki et al., 2016). Segundo Tibúrcio-Machado *et al.* (2021), metade da população adulta mundial tem pelo menos um dente com PA. Uma PA não diagnosticada pode levar à perda dentária (Frisk & Hakeberg, 2005). Isto é especialmente relevante nos países em desenvolvimento onde a perda dentária na população adulta continua elevada (Marcenes et al., 2013; Seerig et al., 2015), comprometendo a qualidade de vida (Haag et al., 2017).

Diversos estudos realizados nas últimas décadas têm demonstrado que processos inflamatórios e patógenos bucais influenciam no início e/ou progressão de várias etapas de doenças sistêmicas (Collins et al., 1994; Lunardelli & Peres, 2005). A doença periodontal (DP) tem sido apontada por muitos estudos como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, acidentes cerebrovasculares e complicações na gravidez, pneumonias e diabetes mellitus (DM) (Iacopino & Cutler, 2000). Uma relação bidirecional entre periodontite e DM tem sido estabelecida na literatura (Cintra et al., 2014). Ou seja, as complicações sistêmicas do DM promovem alterações das condições periodontais (Almeida et al., 2013; Genco & Borgnakke, 2013) e ao mesmo tempo a homeostase glicêmica pode ser afetada pela periodontite (Taylor & Borgnakke, 2008).

Ademais, nos últimos anos tem sido estabelecido uma correlação entre PA e doenças sistêmicas. Evidências científicas apontam que uma PA não tratada pode se tornar fonte de inflamação sistêmica (Garrido et al., 2019a) e influenciar na

6 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que a periodontite apical promoveu alterações sistêmicas e hipocampais associadas a um perfil neuroinflamatório, acompanhadas de prejuízo cognitivo, especialmente na memória de reconhecimento de longo prazo. A administração de melatonina atenuou todas essas alterações. Esses achados sugerem um possível efeito neuroprotetor da melatonina frente às alterações cognitivas associadas à inflamação periapical.

REFERÊNCIAS¹

- Almeida, K. M., Fonseca, B. M., Gomes, A. A., & Oliveira, M. X. (2013). Fatores que influenciam a qualidade de vida de cuidadores de paralisados cerebrais. *Fisioterapia em Movimento*, 26(2), 307–314. <https://doi.org/10.1590/s0103-51502013000200007>
- Amstrup, A. K., Sikjaer, T., Mosekilde, L., & Rejnmark, L. (2013). Melatonin and the skeleton. *Osteoporosis International*, 24(12), 2919–2927. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2404-8>
- Azuma, M. M., Samuel, R. O., Gomes-Filho, J. E., Dezan-Junior, E., & Cintra, L. T. A. (2014). The role of IL-6 on apical periodontitis: A systematic review. *International Endodontic Journal*, 47(7), 615–621. <https://doi.org/10.1111/iej.12196>
- Barboni, M. T. S., Bueno, C., Nagy, B. V., Maia, P. L., Vidal, K. S. M., Alves, R. C., Reiter, R. J., Amaral, F. G., Cipolla-Neto, J., & Ventura, D. F. (2018). Melanopsin system dysfunction in Smith-Magenis syndrome patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(1), 362–369. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22612>
- Borrel Martínez, J. M., & Moldenhauer Díaz, F. (2023). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Medicina de Familia. Semergen*, 49(4), 101872. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101872>
- Brainard, GC, Richardson, BA, King, TS, & Reiter, RJ (1984). A influência de diferentes espectros de luz na supressão do conteúdo de melatonina pineal no hamster sírio. *Pesquisa cerebral*, 294 (2), 333-339.
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *The Journal of Neuroscience*, 21(16), 6405–6412.
- Broadbent, N. J., Gaskin, S., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2004). Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning & Memory*, 17(1), 5–11. <https://doi.org/10.1101/lm.1650110>.
- Cachioni, M., Delfino, L. L., Sathler, S., Batistoni, T., & Melo, R. C. (2017). Bem-estar subjetivo e psicológico de idosos participantes de uma Universidade Aberta à Terceira

¹ Normalizada conforme as normas da APA.

Idade. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 20(3), 340–352.
<https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160179>

Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's and Dementia*, 12(6), 719–732.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>

Carocci, A., Catalano, A., & Sinicropi, M. S. (2014). Melatonergic drugs in development. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 6, 127–137.
<https://doi.org/10.2147/CPAA.S36600>

Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Azuma, M. M., Queiroz, A. O. S., Ervolino, E., Sumida, D. H., 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>

Chagas, M. R. (2021). *Enzima B-secretase como alvo terapêutico na doença de Alzheimer*. [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de São João Del Rei]. <https://ufsj.edu.br/porta2repositorio/File/cobit/TCC/TCCs%20Defendidos/TCC%20Marina%20Rodrigues%20Chagas.pdf>

Chen, D., Lan, G., Li, R., Mei, Y., Shui, X., Gu, X., Wang, L., Zhang, T., Gan, C. L., Xia, Y., Hu, L., Tian, Y., Zhang, M., & Lee, T. H. (2022). Melatonin ameliorates tau-related pathology via the miR-504-3p and CDK5 axis in Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, 11(1):27. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00302-4>

Chen, L., Chen, R., Wang, H., & Liang, F. (2015). Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International Journal of Endocrinology*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/508409>

Choleris, E., Thomas, A. W., Kavaliers, M., & Prato, F. S. (2001). A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 25(3), 235–260. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00011-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00011-2)

Chow, V. W., Savonenko, A. V, Melnikova, T., Kim, H., Price, D. L., Li, T., & Wong, P. C. (2010). Modeling an anti-amyloid combination therapy for Alzheimer's disease.

Science Translational Medicine, 2(13), 13ra1.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000337>

Cintra, L. T. A., Gomes, M. S., 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. In *Odontology*, 109(4), 741–769). <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00636-x>

Cintra, L. T. A., Samuel, R. O., Azuma, M. M., Ribeiro, C. P., Narciso, L. G., 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>

Cohen, S. J., & Stackman, R. W., Jr. (2015). Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task: A review. *Behavioural Brain Research*, 285, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.002>

Collins, J. G., Iii, H. W. W., Arnold, R. R., & Offenbacher, S. (1994). Effects of a porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and Immunity*, 62(10), 4356–4361. <https://doi.org/10.1128/iai.62.10.4356-4361.1994>

Collins, R. A., & Grounds, M. D. (2001). The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in skeletal muscle regeneration: Studies in TNF-α(-/-) and TNF-α(-/-)/LT-α(-/-) mice. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 49(8), 989–1001. <https://doi.org/10.1177/002215540104900807>

Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>

Crispim Junior, C. F., Pederiva, C. N., Bose, R. C., Garcia, V. A., Lino-de-Oliveira, C., & Marino-Neto, J. (2012). ETHOWATCHER: Validation of a tool for behavioral and

video-tracking analysis in laboratory animals. *Computers in Biology and Medicine*, 42(2), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.12.002>

Crusio, W. E., Schwegler, H., & van Abeelen, J. H. (1989). Behavioral responses to novelty and structural variation of the hippocampus in mice. I. Quantitative-genetic analysis of behavior in the open-field. *Behavioural brain research*, 32(1), 75–80. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(89\)80074-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(89)80074-9)

d'Avila, J. C., Siqueira, L. D., Mazeraud, A., Azevedo, E. P., Foguel, D., Castro-Faria-Neto, H. C., Sharshar, T., Chrétien, F., & Bozza, F. A. (2018). *Age-related cognitive impairment is associated with long-term neuroinflammation and oxidative stress in a mouse model of episodic systemic inflammation*. *Journal of Neuroinflammation*, 15, 28. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1059-y>

Delanogare, E., Flores, D., Souza, R. M., Souza, L., & Gasnhar Moreira, E. L. (2019). Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, 31(1), 84–106. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v31i1.8395>

Deng, Y. Q., Xu, G. G., Duan, P., Zhang, Q., & Wang, J. Z. (2005). Effects of melatonin on wortmannin-induced tau hyperphosphorylation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(5), 519–526. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00102.x>

Ding, P. H., & Jin, L. J. (2014). The role of lipopolysaccharide-binding protein in innate immunity: a revisit and its relevance to oral/periodontal health. *Journal of Periodontal Research*, 49(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/jre.12081>

Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., ... Potempa, J. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>

dos Santos, R. M., Marani, F., Chiba, F. Y., Mattera, M. S. L. C., Tsosura, T. V. S., Tessarin, G. W. L., Belardi, B. E., Bravo, L. T., Cintra, L. T. A., & Matsushita, D. H. (2023). Melatonin decreases plasma TNF- α and improves nonenzymatic antioxidant

defence and insulin sensitivity in rats with apical periodontitis fed a high-fat diet. *International Endodontic Journal*, 56, 361–374. <https://doi.org/10.1111/iej.13852>

Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47–59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x)

Esperança, T. D., Stringhetta-Villar, B. P., Cavalcante, D. P., Douradinho, L. G., Fiais, G. A., Pereira, R., Chaves-Neto, A. H., Lima, F. B., & Dornelles, R. C. M. (2024). Analysis of the cognitive and functional behavior of female rats in the periostropause after hormone therapy with estrogen. *Behavioural Brain Research*, 462, 114866. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114866>

Favero, G., Franceschetti, L., Bonomini, F., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2017). Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 1835195. <https://doi.org/10.1155/2017/1835195>

Francisquini, J. C., Toro, L. F., Azevedo, R. G., & Tessarin, G. W. L. (2025). Association between apical periodontitis and brain inflammation: a systematic review from animals and human studies. *Odontology*, 113(4), 1365–1379. <https://doi.org/10.1007/s10266-025-01069-6>

Franco, D. G. (2010). Fator de transcrição nuclear Kappa B no sistema nervoso central: do fisiológico ao patológico. *Revista da Biologia*, 4(1), 35–39. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1984-5154.v4p35-39>

Frisk, F., & Hakeberg, M. (2005). A 24-year follow-up of root filled teeth and periapical health amongst middle aged and elderly women in Göteborg, Sweden. *International Endodontic Journal*, 38(4), 246–254. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2005.00944.x>

Frye, C. A., Petralia, S. M., & Rhodes, M. E. (2000). Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha,5alpha-THP. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 67(3), 587–596. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00392-0](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00392-0)

Fu, K., Sun, X., Wier, E. M., Hodgson, A., Liu, Y., Sears, C. L., & Wan, F. (2016). Sam68/KHDRBS1 is critical for colon tumorigenesis by regulating genotoxic stress-induced NF- κ B activation. *ELife*, 5, e15018. <https://doi.org/10.7554/eLife.15018>

Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., Chaparro, A., Carvajal, P., Pussinen, P., Huamán-Chipana, P., Jalil, J. E., & Hernández, M. (2019). Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. *Journal of Endodontics*, 45(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>

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>

Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M., & Merad, M. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 330(6005), 841–845. <https://doi.org/10.1126/science.1194637>

González Ramírez, L. P., Martínez Arriaga, R. J., Hernández-Gonzalez, M., & De la Roca-Chiapas, J. M. (2020). Psychological distress and signs of post-traumatic stress in response to the COVID-19 health emergency in a mexican sample. *Psychology Research and Behavior Management*, 13, 589–597. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S259563>

Graunaite, I., Lodiene, G., & Maciulskiene, V. (2011). Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 2(4), e1. <https://doi.org/10.5037/jomr.2011.2401>

Gupta, S., Bi, R., Kim, C., Chiplunkar, S., Yel, L., & Gollapudi, S. (2005). Role of NF- κ B signaling pathway in increased tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of lymphocytes in aged humans. *Cell Death and Differentiation*, 12(2), 177–183. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401557>

- Guzen, F. P., Lopes, J. R., & Cavalcanti, P. (2012). Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de Alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, 10(1), 57–60.
- Haag, D. G., Peres, K. G., Balasubramanian, M., & Brennan, D. S. (2017). Oral conditions and health-related quality of life: a systematic review. *Journal of Dental Research*, 96(8), 864–874. <https://doi.org/10.1177/0022034517709737>
- Haass, C., & Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 8(2), 101–112. <https://doi.org/10.1038/nrm2101>
- Hanisch, U. K. (2002). Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, 40(2), 140–155. <https://doi.org/10.1002/glia.10161>
- Hardeland R. (2018). Melatonin and inflammation: story of a double-edged blade. *Journal of Pineal Research*, 65(4), e12525. <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., & Latz, E. (2014). Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Immunology*, 14(7), 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
- Huang, C., Irwin, MG, Wong, GTC *et al.* Evidências do impacto da inflamação sistêmica na neuroinflamação a partir de um modelo animal de endotoxina não bacteriana. *J Neuroinflammation* 15, 147 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1163-z> .
- Hu, Y., Li, H., Zhang, J., Zhang, X., Xia, X., Qiu, C., Liao, Y., Chen, H., & Song, Z. (2020). Periodontitis induced by *P. gingivalis*-LPS is associated with neuroinflammation and learning and memory impairment in Sprague-Dawley rats. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 658. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00658>
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., Culliford, D., & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in alzheimer

disease. *Neurology*, 73(10), 768–774.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95>

Iacopino, A. M., & Cutler, C. W. (2000). Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *Journal of Periodontology*, 71(8), 1375–1384. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.8.1375>

Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Chételat, G., Dickson, D., Fagan, A. M., Frisoni, G. B., Jagust, W., Mormino, E. C., Petersen, R. C., Sperling, R. A., van der Flier, W. M., Villemagne, V. L., Visser, P. J., & Vos, S. J. B. (2016). Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology — Concept and controversy. *Nature Reviews Neurology*, 12(2), 117–124. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.251>

Karamifar, K., Tondari, A., & Saghiri, M. A. (2020). Endodontic periapical lesion: An overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities. *European Endodontic Journal*, 5(2), 54–67. <https://doi.org/10.14744/eej.2020.42714>

Karasek M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental Gerontology*, 39(11-12), 1723–1729. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.04.012>

Khoury, R. D., Prado, R. F. D., Matos, F. D. S., Meireles, B. R., Cardoso, F. G. D. R., Oliveira, L. D., 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>

Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., & Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4, 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>

Kırmızı, D., Başer, E., Okan, A., Kara, M., Yalvaç, E. S., & Doğanyığıt, Z. (2024). Effects of melatonin against experimentally induced apical periodontitis in rats. *Australian Endodontic Journal*. <https://doi.org/10.1111/aej.12841>

Kruger, N. J., & Hammond, J. B. W. (1988). Molecular comparison of Pyrophosphate- and ATP-Dependent Fructose 6-Phosphate 1-Phosphotransferases from potato tuber. *Plant Physiology*, 86(3), 645–648. <https://doi.org/10.1104/pp.86.3.645>

Lee, J. S., Tato, C. M., Joyce-Shaikh, B., Gulan, F., Cayatte, C., Chen, Y., Blumenschein, W. M., Judo, M., Ayanoglu, G., McClanahan, T. K., Li, X., & Cua, D. J.

- (2015). Interleukin-23-Independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity*, 43(4), 727–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.003>
- Li, Q., & Verma, I. M. (2002). NF- κ B regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2(10), 725–734. <https://doi.org/10.1038/nri910>
- Li, X., Kiprowska, M., Kansara, T., Kansara, P., Li, P., & Wang, J. (2022). Neuroinflammation: A distal consequence of periodontitis. *Journal of Dental Research*, 101(12), 1441–1449. <https://doi.org/10.1177/00220345221102084>
- Licastro, F., Pedrini, S., Caputo, L., Annoni, G., Davis, L. J., Ferri, C., Casadei, V., & Grimaldi, L. M. E. (2000). Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α -1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: Peripheral inflammation or signals from the brain? *Journal of Neuroimmunology*, 103(1), 97–102. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00226-X](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00226-X)
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275.
- Lunardelli, A. N., & Peres, M. A. (2005). Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(9), 938–946. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00759.x>
- Mandelkow, E. M., & Mandelkow, E. (1998). Tau in Alzheimer's disease. *Trends in Cell Biology*, 8(11), 425–427. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(98\)01368-3](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01368-3)
- Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R. M., Lamb, B. T., & Bhaskar, K. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 6), 1738–1755. <https://doi.org/10.1093/brain/awv081>
- Marani, F., Martins, R., Lima, S., Mattera, C., Verônica, T., Tsosura, S., Chiba, F. Y., Pereira, R. F., Peres-Ueno, J., Willian, G., Tessarin, L., Gallinari, O., Dourado, N. G., Elvira, B., Ervolino, E., & Matsushita, H. (2021). Suplementação com melatonina previne reabsorção óssea alveolar em ratos com doença periodontal e pinealectomia. *International Journal of Molecular Medicine*, 47(5), 82. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4915>

Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., & Murray, C. J. L. (2013). Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *Journal of Dental Research*, 92(7), 592–597. <https://doi.org/10.1177/0022034513490168>

Martín Giménez, V. M., de las Heras, N., Lahera, V., Tresguerres, J. A. F., Reiter, R. J., & Manucha, W. (2022). Melatonin as an anti-aging therapy for age-related cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 888292. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.888292>

Matos-Sousa, J. M., Chemelo, V. S., Frazão, D. R., Bittencourt, L. O., de Moura, J. D. M., Mesquita, C. M., Marañón-Vásquez, G., Fagundes, N. C. F., Paranhos, L. R., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2024). Is there any association between the presence of biomarkers and apical periodontitis? A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 15, 1366954. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1366954>

Matsumoto, A., Anan, H., Maeda, K., & Hashimoto, S. (1998). An immunohistochemical study of the behavior of cells expressing interleukin-1 α and interleukin-1 β within experimentally induced periapical lesions in rats. *Journal of Endodontics*, 24(12), 811–816. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80008-3](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80008-3)

Mattson, M. P., Barger, S. W., Cheng, B., Lieberburg, I., Smith-Swintosky, V. L., & Rydel, R. E. (1993). β -Amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 16(10), 409–414. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90009-B](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90009-B)

Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: Recent insights and new perspectives. *Journal of Pineal Research*, 54(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>

Medzhitov R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews. Immunology*, 1(2), 135–145. <https://doi.org/10.1038/35100529>

Meraz-Ríos, M. A., Toral-Rios, D., Franco-Bocanegra, D., Villeda-Hernández, J., & Campos-Peña, V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 59. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>

- Michaud, J. P., Bellavance, M. A., Préfontaine, P., & Rivest, S. (2013). Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta. *Cell Reports*, 5(3), 646–653. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.010>
- Nadim, R., Tang, J., Dilmohamed, A., Yuan, S., Wu, C., Bakre, A. T., Partridge, M., Ni, J., Copeland, J. R., Anstey, K. J., & Chen, R. (2020). Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(9), 821–833. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00648-x>
- Napetschnig, J., & Wu, H. (2013). Molecular basis of NF- κ B signaling. *Annual Review of Biophysics*, 42(1), 443–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130338>
- Olmos, G., & Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: A link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of Inflammation*, 2014, 861231. <https://doi.org/10.1155/2014/861231>
- Palmucci, S., Attinà, G., Lanza, M. L., Belfiore, G., Cappello, G., Foti, P. V., Milone, P., Di Bella, D., Barone, R., Fiumara, A., Sorge, G., & Ettorre, G. C. (2013). Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights into Imaging*, 4(4), 443–459. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0246-8>
- Pålsson-McDermott, E. M., & O'Neill, L. A. (2004). Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*, 113(2), 153–162. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01976.x>
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 14(3), 149–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
- Probst, A., Langui, D., & Ulrich, J. (1991). Alzheimer's disease: a description of the structural lesions. *Brain Pathology*, 1(4), 229–239. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00666.x>
- Rehman, S. U., Ikram, M., Ullah, N., Alam, S. I., Park, H. Y., Badshah, H., Choe, K., & Kim, M. O. (2019). Neurological enhancement effects of melatonin against brain injury-

induced oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration via AMPK/CREB signaling. *Cells*, 8(7), 760. <https://doi.org/10.3390/cells8070760>

Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D. X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., & Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 61(3), 253–278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>

Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Liu, X. Y., Acuna-Castroviejo, D., Escames, G., & Tan, D. X. (2015). Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *Journal of Periodontal Research*, 50(1), 9–17. <https://doi.org/10.1111/jre.12176>

Ribas, M. E. (2017). *Inter-relação entre doença periodontal e déficit cognitivo em ratos Wistar*. [Dissertação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul].

Ricucci, D., Amantea, M., Girone, C., & Siqueira, J. F. J. (2020). Atypically grown large periradicular cyst affecting adjacent teeth and leading to confounding diagnosis of non-endodontic pathology. *Australian Endodontic Journal*, 46(2), 272–281. <https://doi.org/10.1111/aej.12381>

Rodgers, R. J., & Dalvi, A. (1997). *Anxiety, defence and the elevated plus-maze. Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(6), 801–810. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(96\)00058-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(96)00058-9)

Sarıtekin, E & Kaya, B & Aşçı, Halil & Özmen, Ö. (2019). Anti-inflammatory and antiresorptive functions of Melatonin on experimentally induced periapical lesions. *International Endodontic Journal*. 52. 10.1111/iej.13138.

Sasaki, H., Hirai, K., Martins, C. M., Furusho, H., Battaglini, R., & Hashimoto, K. (2016). Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 22(15), 2204–2215. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160216145107>

Sayyahi, A., Jahanshahi, M., Amini, H., & Sepehri, H. (2018). Vitamin E can compensate the density of M1 receptors in the hippocampus of scopolamine-treated rats. *Folia Neuropathologica*, 56(3), 215-228. <https://doi.org/10.5114/fn.2018.78703>

Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica*

Acta - Molecular Cell Research, 1813(5), 878–888.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>

Schulman, T. G., Samlal-Soedhoe, R. S., & van der Weerd, J. (2018). Toward a systematic classification of textile damages. *Forensic Science Review*, 30(1), 51–75.

Seerig, L. M., Nascimento, G. G., Peres, M. A., Horta, B. L., & Demarco, F. F. (2015). Tooth loss in adults and income: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 43(9), 1051–1059. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.07.004>

Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (96), e52434. <https://doi.org/10.3791/52434>

Sereniki, A., & Vital, M. A. B. F. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 30(1 suppl). <https://doi.org/10.1590/s0101-81082008000200002>

Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1793–1801. <https://doi.org/10.1172/JCI29069>

Sisodia, S. S. (1992). Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 6075–6079. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.6075>

Stashenko, P., Wang, C. Y., Tani-Ishii, N., & Yu, S. M. (1994). Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 78(4), 494–502. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90044-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90044-2).

Stehle, J. H., Saade, A., Rawashdeh, O., Ackermann, K., Jilg, A., Sebestény, T., & Maronde, E. (2011). A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *Journal of Pineal Research*, 51(1), 17–43.

Straus, D. B., & Weiss, A. (1992). Genetic evidence for the involvement of the lck tyrosine kinase in signal transduction through the T cell antigen receptor. *Cell*, 70(4), 585–593. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90428-F](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90428-F)

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

- Takeuchi, O., Sato, S., Horiuchi, T., Hoshino, K., Takeda, K., Dong, Z., Modlin, R. L., & Akira, S. (2002). Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *The Journal of Immunology*, 169(1), 10–14. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.10>
- Tan, C. C., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Biomarkers for preclinical alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1051–1069. <https://doi.org/10.3233/JAD-140843>
- Tan, H. Y., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2007). Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 17, i171–i181. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm069>
- Tan, J. Z. A., & Gleeson, P. A. (2019). The role of membrane trafficking in the processing of amyloid precursor protein and production of amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1861(4), 697–712. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.11.013>
- Tarkowski, E., Issa, R., Sjögren, M., Wallin, A., Blennow, K., Tarkowski, A., & Kumar, P. (2002). Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF- β in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiology of Aging*, 23(2), 237–243. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00285-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00285-8)
- Tavares, B. S. (2020). *Efeitos da melatonina na via insulínica e inflamatória de ratos com periodontite apical*. [Dissertação, Universidade Estadual Paulista (Unesp). <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/193199>
- Taylor, G. W., & Borgnakke, W. S. (2008). Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases*, 14(3), 191–203. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x>
- Thinakaran, G., & Koo, E. H. (2008). Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(44), 29615–29619. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800019200>
- 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>

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>

Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet JE, Prieto S, Torres J, Calvo-Guirado JL, Tresguerres JAF. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenation Research*. 2014;17(4):341–346. doi:10.1089/rej.2013.1542.

Vetrivel, K. S., & Thinakaran, G. (2010). Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801(8), 860–867.

<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.007>

Villalobos, V., Garrido, M., Reyes, A., Fernández, C., Diaz, C., Torres, V. A., González, P. A., & Cáceres, M. (2022). Aging envisage imbalance of the periodontium: a keystone in oral disease and systemic health. *Frontiers in Immunology*, 13, 1044334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1044334>

Vogel-Ciernia, A., & Wood, M. A. (2014). Examining object location and object recognition memory in mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 69(1), 8.31.1–8.31.17.

<https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0831s69>

Wajant, H., & Scheurich, P. (2011). TNFR1-induced activation of the classical NF-κB pathway. *FEBS Journal*, 278(6), 862–876. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08015.x>

Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328.

<https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>.

Wang L, Sooram B, Kumar R, Schedin-Weiss S, Tjernberg LO, Winblad B. Tau degradation in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Alzheimers Dement*. 2025 Mar;21(3):e70048. doi: 10.1002/alz.70048. PMID: 40109019; PMCID: PMC11923393.

Wang, X., Zhou, X., Li, G., Zhang, Y., Wu, Y., & Song, W. (2017). Modifications and trafficking of APP in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 294. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00294>

Webers, A., Heneka, M. T., & Gleeson, P. A. (2020). The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology and Cell Biology*, 98(1), 28–41. <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>

Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990 Sep 21;249(4975):1431-3. doi: 10.1126/science.1698311. PMID: 1698311.

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>

Yin, J., Liu, Y. H., Xu, Y. F., Zhang, Y. J., Chen, J. G., Shu, B. H., & Wang, J. Z. (2006). Melatonin arrests peroxynitrite-induced tau hyperphosphorylation and the overactivation of protein kinases in rat brain. *Journal of Pineal Research*, 41(2), 124–129. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00343.x>

Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., & Song, Z. (2018). *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *Journal of Neuroinflammation*, 15, 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>