

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/05/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rosmeli Daysi Coasaca Rivera

**Exercício físico moderado em esteira atenua periodontite apical e modula inflamação
sistêmica em camundongos**

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Rosmeli Daysi Coasaca Rivera

**Exercício físico moderado em esteira atenua periodontite apical e modula inflamação
sistêmica em camundongos**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Endodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Faria

Araraquara

2026

R621e Rivera, Rosmeli
Exercício físico moderado em esteira atenua
periodontite apical e modula inflamação sistêmica em
camundongos / Rosmeli Rivera. -- Araraquara, 2026
49 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia,
Araraquara
Orientadora: Gisele Faria

1. Periodontite periapical. 2. Exercício físico. 3.
Camundongos. 4. Inflamação. 5. Endodontia. I. Título.

Rosmeli Daysi Coasaca Rivera

Exercício físico moderado em esteira atenua periodontite apical e modula inflamação sistêmica em camundongos

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Faria

2º Examinador: Profa. Dra. Karina Fittipaldi Bombonato Prado

3º Examinador: Profa. Dra. Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga

Araraquara, 22 de maio de 2026

DADOS CURRICULARES

ROSMELI DAYSI COASACA RIVERA

NASCIMENTO	19 de junho de 1998 – Arequipa – Perú
FILIAÇÃO	Esmelida Roxana Rivera Carpio Willver Coasaca Nuñez
2016-2021	Curso de Graduação em Odontologia Universidad Católica de Santa María – UCSM; Arequipa, Perú.
2021-2023	Mestrado em Saúde Pública Universidad Norbert Wiener – Lima, Perú.
2022-2024	Especialização em Endodontia Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo (USP)
2024-2026	Mestrado em Endodontia Faculdade de Odontologia de Araraquara – Universidade Estadual Paulista (UNESP)

À **Deus** por guiar meu caminho, por Sua constante presença em toda a jornada e por me conceder força e auxílio nas horas de maior dificuldade.

À minha avó, **Mercedes Carpio Vda. de Rivera**. Sou grato, pois, mesmo na distância, ela nunca cessa de orar por mim. Todas as minhas conquistas são dedicadas a ela, que foi parte fundamental em toda a minha jornada, fortalecendo-me com suas palavras de amor e encorajamento.

À minha mãe **Esmelida Rivera Carpio** e meu pai **Willver Coasaca Nuñez**, por me inculcarem a coragem necessária para enfrentar meus medos e por impulsionarem constantemente o meu desejo de ser uma pessoa melhor. A eles, minha gratidão por me inculcarem o amor pelo conhecimento e a busca incessante por mais aprendizado.

Ao meu irmão **Isait Coasaca Rivera**, pelo apoio constante e pelo carinho incondicional. Agradeço imensamente sua compreensão e os conselhos valiosos, que foram essenciais e me sustentaram durante a minha estadia longe de casa.

Ao meu namorado, **Erick Rendon Zuniga**, obrigada pela compreensão, pela força e pelo apoio incondicional, mesmo nos momentos de divergência. Agradeço por todas as conversas e pelo esforço das viagens para estar ao meu lado. Você me provou que, independentemente da distância, tenho em você um porto seguro. Obrigada por ter paciência comigo e por nunca desistir de nós.

Minha gratidão à minha **família e amigos**, incluindo tios, tias e primos. Agradeço especialmente àqueles que, mesmo de longe, nunca deixaram de torcer por mim e de cuidar da minha saúde e sentimentos. Obrigado por todo o apoio; a presença de vocês, mesmo que virtual, foi essencial nesta caminhada.

Aos meus **amigos brasileiros**, minha gratidão por me ensinarem que a amizade transcende a barreira do idioma. Obrigada pelo acolhimento, por me fazerem sentir em casa e pela certeza de que tenho com quem contar. O apoio de vocês é fundamental: saibam que a sua amizade é o combustível silencioso que me dá forças para seguir em frente.

Ter a oportunidade de viver em um país diferente, com outra língua e cultura, me fez aprender muito com cada pessoa que conheci. Pude enxergar uma parte de mim que eu não conhecia e mudar minha visão da vida. Sem dúvida, essa conquista é mais do que apenas uma

aprendizagem acadêmica; ela reflete meu crescimento pessoal e amadurecimento. Isso me prova que não estou sozinha: essa conquista pertence a todos nós.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Profa. Dra. Gisele Faria**, expresso minha profunda gratidão. Obrigada por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e pela confiança depositada em meu trabalho, mesmo sem me conhecer previamente. Foi a senhora quem me apresentou ao universo da pesquisa acadêmica, despertando em mim uma verdadeira paixão por este caminho. Sua paciência, dedicação e mentoria foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Todo este aprendizado é fruto de sua orientação, e serei eternamente grata.

Ao **Prof. Dr. Paulo Sergio Cerri**, agradeço pela constante disposição em esclarecer dúvidas e pelo prazer em compartilhar conhecimento. Obrigada por ter paciência e por me suportar, pois sei que o 'persegui' muitas vezes, ficando até tarde para sanar dúvidas, sem que o senhor fugisse de mim.

Ao Técnico da Disciplina de Histologia **Pedrinho**, meu muito obrigada por estar sempre disposto a ajudar, compartilhando dicas fundamentais nos experimentos e me guiando nos procedimentos. Agradeço por sua prontidão e por estar sempre à disposição quando precisei.

À Universidade Estadual Paulista, na pessoa da atual reitora **Profa. Dra. Maysa Furlan** e do vice-reitor **Prof. Dr. Cesar Martins**.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista, na pessoa da atual diretora **Profa. Dra. Patricia Petromilli Nordi Sasso Garcia** e da vice-diretora **Profa. Dra. Elaine Pereira Da Silva Tagliaferro**.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2024/16074-8) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Coasaca Rivera RD. Exercício físico moderado em esteira atenua periodontite apical e modula inflamação sistêmica em camundongos [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO¹

O treinamento físico proporciona benefícios à saúde geral, como a regulação do sistema imunológico, contribuindo para a prevenção e o controle de doenças inflamatórias e promovendo uma resposta anti-inflamatória. A periodontite apical (PA) é o resultado de uma resposta imuno inflamatória ante a infecção do sistema de canais radiculares e que pode sofrer influência de fatores sistêmicos. O objetivo foi avaliar se o treinamento físico moderado de corrida em esteira influencia o desenvolvimento da PA e modula a inflamação sistêmica em camundongos. Foram utilizados 40 camundongos machos, linhagem C57BL/6, distribuídos em 4 grupos (n=10): sedentário (SED); treinado (TR); sedentário com PA (SED-PA); treinado com PA (TR-PA). Os animais treinaram a 60% da capacidade física máxima (Tmax), quatro semanas antes de ser induzida a PA e continuaram treinando mais quatro semanas após esse procedimento. Para a indução da PA, foi realizada a abertura coronária dos primeiros molares inferiores bilateralmente e a câmara pulpar foi mantida exposta ao meio bucal durante quatro semanas. Ao final do total de 8 semanas de treinamento, foram coletados sangue, por meio de punção intracardíaca, e mandíbula. Uma hemimandíbula foi analisada por microtomografia para avaliação da reabsorção óssea e, posteriormente, submetida à análise histopatológica. A inflamação na região periapical foi avaliada por meio da quantificação do infiltrado inflamatório em cortes corados com hematoxilina e eosina (HE). A identificação de osteoclastos foi realizada pelo ensaio de fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), e foi efetuada imunohistoquímica para IL-6, TNF- α e IL-10. Na hemimandíbula contralateral, as raízes do primeiro molar e o osso adjacente foram coletados e processados para análise da expressão gênica de marcadores relacionados à inflamação e à osteoclastogênese (*Il1b*, *Tnf*, *Il6*, *Ctsk*, *Opg* and *Rankl*). Por fim, as concentrações plasmáticas de IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α foram determinadas por imunoenensaio multiplex. Houve aumento no desempenho físico dos grupos TR e TR-PA em comparação com os grupos SED e SED-PA ($p < 0,05$). O grupo TR-PA apresentou valores menores de reabsorção óssea, infiltrado inflamatório, número de osteoclastos e imunomarcção para IL-6 e TNF- α em comparação com o grupo SED-PA ($p < 0,05$). Imunomarcção para IL-10 foi maior no grupo TR-PA do que o SED PA ($p < 0,05$). Os grupos com PA apresentaram maior expressão gênica de *Il1b*, *Tnf*, *Il6*, *Ctsk*, and *Rankl* em comparação aos grupos sem PA ($p < 0,05$). No entanto, não foram observadas diferenças na expressão desses genes entre os grupos SED-PA e TR-PA ($p > 0,05$). Em todas as análises realizadas na região periapical, não houve diferença entre os grupos controle (SED e TR) ($p > 0,05$). Níveis plasmáticos de TNF- α foram maiores no SED-PA ($p < 0,05$), com tendência de aumento de IL-6 ($p > 0,05$), em comparação com TR-PA. Pode-se concluir que o treinamento físico moderado em esteira atenuou o desenvolvimento da PA e reduziu os níveis plasmáticos de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos em comparação com animais sedentários.

Palavras-chave: Periodontite periapical; Exercício físico; Camundongos; Inflamação; Endodontia.

¹ Este resumo foi submetido para análise e, se aprovado, será apresentado na 43ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO) e publicado no periódico de acesso aberto *Brazilian Oral Research*.

Coasaca Rivera RD. Moderate treadmill training mitigates apical periodontitis and systemic inflammatory response in mice. [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Physical training provides benefits to overall health, including regulation of the immune system, contributing to the prevention and control of inflammatory diseases and promoting an anti-inflammatory response. Apical periodontitis (AP) results from an immunoinflammatory response to infection of the root canal system and may be influenced by systemic factors. The aim of this study was to evaluate whether moderate treadmill running training influences the development of AP and modulates systemic inflammation in mice. A total of 40 male C57BL/6 mice were used and randomly assigned to four groups (n = 10): sedentary (SED); trained (TR); sedentary with AP (SED-AP); and trained with AP (TR-AP). The animals trained at 60% of their maximal physical capacity (Tmax) for four weeks prior to AP induction and continued training for an additional four weeks thereafter. AP was induced by bilateral coronal opening of the mandibular first molars, with the pulp chamber left exposed to the oral environment for four weeks. At the end of the 8-week training period, blood samples were collected via intracardiac puncture, and mandibles were harvested. One hemimandible was analyzed by micro-computed tomography to assess bone resorption and subsequently processed for histopathological analysis. Periapical inflammation was evaluated by quantifying inflammatory infiltrate in hematoxylin and eosin (H&E)-stained sections. Osteoclast identification was performed using tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining, and immunohistochemistry was conducted for IL-6, TNF- α , and IL-10. In the contralateral hemimandible, the roots of the first molar and surrounding bone were collected and processed for gene expression analysis of markers related to inflammation and osteoclastogenesis (*Il1b*, *Tnf*, *Il6*, *Ctsk*, *Opg* and *Rankl*). Plasma concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α were determined by multiplex immunoassay. Physical performance increased in the TR and TR-AP groups compared to the SED and SED-AP groups ($p < 0.05$). The TR-AP group showed lower values of bone resorption, inflammatory infiltrate, osteoclast number, and immunolabeling for IL-6 and TNF- α compared to the SED-AP group ($p < 0.05$). Immunolabeling for IL-10 was higher in the TR-AP group than in the SED-AP group ($p < 0.05$). Groups with AP showed higher gene expression of *Il1b*, *Tnf*, *Il6*, *Ctsk*, and *Rankl* compared to groups without AP ($p < 0.05$). However, no differences were observed between the SED-AP and TR-AP groups for these genes ($p > 0.05$). No differences were observed between the control groups (SED and TR) in any periapical analyses ($p > 0.05$). Plasma levels of TNF- α were higher in the SED-AP group ($p < 0.05$), with a trend toward increased IL-6 ($p > 0.05$), compared to the TR-AP group. In conclusion, moderate treadmill exercise attenuated the development of apical periodontitis and reduced systemic pro-inflammatory mediators compared to sedentary animals.

Keywords: Periapical periodontitis; Physical exercise; Mice; Inflammation; Endodontics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	PROPOSIÇÃO	13
2.1	Objetivos específicos.....	13
3	PUBLICAÇÃO	14
3.1	Publicação 1	14
4	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS	39
	APÊNDICE	41
	ANEXO	49

1 INTRODUÇÃO

A atividade física é reconhecida como qualquer movimento do corpo realizado pela musculatura esquelética, implicando um gasto energético acima dos níveis basais, como exemplo caminhar, correr, nadar, dançar, jogar bola, entre outros¹. Porém, quando a atividade física é planejada, estruturada e repetitiva, e tem como objetivo melhorar ou manter a aptidão física, é definida como exercício físico².

O exercício físico é considerado parte de um estilo de vida saudável porque proporciona muitos benefícios para a saúde geral³. Ele está ligado a melhora da saúde metabólica, supressão da inflamação crônica, controle da dor e, por isso, representa uma ferramenta clínica não farmacológica⁴. Também ajuda a prevenir muitas doenças que têm fisiopatologia ligada a ativação aguda ou sustentada do sistema imunológico como obesidade, Diabetes mellitus tipo 2 e outras^{5,6}.

O exercício físico realizado em intensidade moderada, geralmente correspondente a cerca de 60% da capacidade máxima, está associado à modulação favorável da função imunológica, podendo contribuir para a redução da incidência de doenças inflamatórias⁷. Evidências indicam que indivíduos fisicamente ativos apresentam menores concentrações de marcadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C reativa (PCR)^{8,9}. Além disso, a maior frequência de prática de atividade física, como a realização de 22 ou mais sessões mensais, tem sido associada a níveis mais baixos desses marcadores em comparação a frequências entre 4 e 21 sessões por mês⁸. Nesse contexto, o exercício físico de intensidade moderada pode ser considerado um importante modulador da resposta imunológica, contribuindo para o fortalecimento das defesas do organismo e para a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas⁶.

O treinamento físico induz uma resposta anti-inflamatória sistêmica, em parte mediada pela liberação de IL-6 pelo músculo esquelético. Esse aumento está associado à elevação de mediadores anti-inflamatórios, como o antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1ra) e a interleucina 10 (IL-10), além da inibição da produção de TNF- α ⁵. A IL-6 é classicamente descrita como uma citocina com propriedades pró-inflamatórias, sendo produzida por células do sistema imune, como linfócitos T e macrófagos, em resposta a estímulos inflamatórios¹⁰. No entanto, durante o exercício físico, a IL-6 derivada do músculo esquelético atua como uma miocina, desempenhando papel predominantemente anti-inflamatório e contribuindo para a modulação da resposta imune¹¹.

O treinamento físico modula a produção e liberação de citocinas pelo músculo esquelético, sendo a magnitude dessa resposta dependente de fatores como a quantidade de massa muscular recrutada, a intensidade e a duração do exercício. De modo geral, exercícios que envolvem grandes grupos musculares e são realizados por períodos prolongados tendem a promover maiores elevações nos níveis circulantes de interleucina 6 (IL-6). Nesse contexto, modalidades que recrutam extensas massas musculares, como a corrida, podem induzir aumento de IL-6; entretanto, essa resposta não é exclusiva dessa atividade e pode ser observada em diferentes tipos de exercício que apresentem características semelhantes de carga fisiológica⁵.

A periodontite apical (PA) é uma condição inflamatória prevalente, com estimativas de acometimento em aproximadamente 52% da população mundial¹². Essa condição resulta de uma resposta imuno-inflamatória dos tecidos periapicais ante a infecção do sistema de canais radiculares, sendo caracterizada, entre outros aspectos, pela reabsorção do osso periapical^{13,14}. Essa reabsorção é mediada por citocinas pró-inflamatórias, produzidas por células residentes e infiltrantes no tecido periapical em resposta a estímulos microbianos. Entre essas citocinas, destacam-se a interleucina-1 beta (IL-1 β), o TNF- α e a IL-6, que desempenham papéis complementares na regulação da resposta inflamatória e da osteoclastogênese¹⁵.

A IL-1 β e o TNF- α são considerados mediadores-chave na reabsorção óssea, atuando diretamente na ativação e diferenciação de osteoclastos, além de induzirem a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear κ B (RANKL) por células do microambiente periapical. Essas citocinas também amplificam a resposta inflamatória local, contribuindo para a progressão das lesões periapicais. Por sua vez, a IL-6 exerce papel modulador na resposta inflamatória, sendo produzida em resposta a estímulos infecciosos e à ação de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α . Embora seu efeito sobre a reabsorção óssea seja predominantemente indireto, a IL-6 contribui para a osteoclastogênese ao favorecer a expressão de RANKL por osteoblastos, osteócitos e células inflamatórias¹⁵. A interação entre RANKL e seu receptor RANK, presente nos precursores osteoclásticos, promove a diferenciação, ativação e sobrevivência dessas células, culminando na reabsorção óssea periapical. Esse processo é regulado pela osteoprotegerina (OPG), que atua como receptor solúvel ao se ligar ao RANKL e impedir sua interação com o RANK; assim, o desequilíbrio na razão RANKL/OPG favorece a osteoclastogênese e a progressão da PA¹⁵.

O desenvolvimento e a progressão da PA, além de serem consequência da infecção bacteriana¹⁶, podem também ser influenciados por fatores sistêmicos, como doença renal crônica e Diabetes mellitus, entre outros¹⁷. Ratos com fibrose hepática e PA apresentaram maior

imunomarcção de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de infiltrado inflamatório mais severo e maior recrutamento de osteoclastos na região periapical, em comparação com ratos com PA isolada¹⁸. De forma semelhante, a indução de Diabetes mellitus em ratos acelerou o desenvolvimento e a progressão da PA¹⁹, pois intensificou a resposta inflamatória no tecido apical, aumentando a perda óssea alveolar²⁰.

Considerando que o exercício físico apresenta efeito sistêmico anti-inflamatório e que a PA é influenciada por fatores sistêmicos, pode-se hipotetizar que animais submetidos a exercício de intensidade moderada apresentem lesões periapicais menos extensas, com menor infiltrado inflamatório e menor expressão de marcadores relacionados à inflamação e à osteoclastogênese na região periapical. Além disso, esses animais apresentariam níveis plasmáticos mais baixos de mediadores inflamatórios em comparação aos não submetidos ao exercício.

No entanto, os dados na literatura são discrepantes. Ratos que praticaram corrida em esteira, em intensidade moderada, tiveram lesão periapical menor e maior preservação do osso alveolar em comparação com os animais sedentários. Esses animais treinados também tiveram menores níveis séricos dos marcadores inflamatórios sistêmicos TNF- α e IL-6; no entanto, não foram observadas alterações nos níveis de IL-1 β e IL-10. Os autores concluíram que atividade física pode reduzir os danos causados por PA por meio da modificação dos níveis sistêmicos de TNF- α e IL-6. Adicionalmente afirmaram que esses resultados apoiam os benefícios positivos do treinamento físico em processos inflamatórios, embora sejam necessárias mais pesquisas para elucidar as vias moleculares subjacentes²¹.

Em sentido contrário, estudo realizado em ratos, mostrou que o exercício de corrida em esteira de intensidade moderada não teve influência no desenvolvimento da PA, uma vez que não foi encontrada diferença na reabsorção óssea periapical entre os grupos treinado e sedentário, observado por meio de análise histológica, radiográfica e microtomográfica²². A diferença entre os resultados dos estudos pode ser explicada pelo momento de indução da PA, tempo de sua formação e número de dentes nos quais ela foi induzida. No estudo de Coaguila-Llerena et al. (2025)²², os animais treinaram durante 8 semanas, quando foi efetuada indução da PA, ou seja, já eram animais treinados. Na sequência eles continuaram treinando por 21 dias. No estudo de Ferreira et al. (2024)²¹, a PA foi induzida no mesmo momento que os animais começaram a treinar e foi aguardado o período de 28 dias para sua formação. Em resumo, o estudo de Coaguila-Llerena et al. (2025)²² foi feito em ratos previamente treinados e o de Ferreira et al. (2024)²¹ não. O tempo de PA de Coaguila-Llerena et al. (2025)²² foi de 21 dias e o de Ferreira et al. (2024)²¹ foi de 28 dias. Em relação ao número de dentes com indução da

PA, Ferreira induziu PA em dois dentes e Coaguila-Llerena et al. (2025)²² em 4 dentes. De acordo com estudos em ratos, a indução de PA em 4 dentes eleva significativamente mais os níveis de linfócitos e dos mediadores inflamatórios TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23 do que quando induzida em apenas um dente^{19,23}. Portanto, Coaguila-Llerena et al. (2025)²² hipotetizaram que a alta sobrecarga de mediadores inflamatórios sistêmicos não pôde ser contraposta com o exercício físico de intensidade moderada de corrida em esteira e, conseqüentemente, não influenciou a progressão ou a perda óssea da PA.

Considerando os resultados discrepantes, novos estudos precisam ser realizados para preencher a lacuna do conhecimento sobre o efeito do exercício físico no desenvolvimento da PA.

4 CONCLUSÃO

O treinamento físico aeróbico de intensidade moderada em esteira atenuou o desenvolvimento da periodontite apical em camundongos e modulou a resposta inflamatória sistêmica, sendo associado a menor extensão de lesão periapical, infiltrado inflamatório e atividade osteoclástica, além de um perfil imunológico sistêmico menos pró-inflamatório, em comparação aos animais sedentários com PA.

REFERÊNCIAS*

1. Posadzki P, Pieper D, Bajpai R, Makaruk H, Könsgen N, Neuhaus AL *et al.* Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 1-12.
2. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985; 100(2): 126-31.
3. Gelius P, Till M, Messing S *et al.* Must we tell people to be less active? The dilemma of physical activity recommendations from a holistic health perspective. *Ger J Exerc Sport Res* 2024; 54:21–8.
4. Sheng Z, Luo Q, Liu X, Yang X. Bioactives and exercise synergize to modulate AMPK and inflammation. *Front Immunol*. 2026 Jan 7;16:1670379.
5. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(10): 165823.
6. Orysiak J, Tripathi JK, Brodaczewska K, Sharma A, Witek K, Malczewska-Lenczowska J. Intensive physical training induces NET release in athletes. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 38983.
7. Shao T, Verma HK, Pande B, Costanzo V, Ye W, Cai Y *et al.* Physical Activity and Nutritional Influence on Immune Function: An Important Strategy to Improve Immunity and Health Status. *Front Physiol*. 2021; 12: 751374.
8. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002; 162(10): 1286-92.
9. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(11-12): 785-93.
10. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007; 17(5): 580-7.
11. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008: 109502.
12. Tibúrcio-Machado Orysiak J, Tripathi JK, Brodaczewska K, Sharma A, Witek K, Malczewska-Lenczowska J. Intensive physical training induces NET release in athletes. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 38983.
13. Francisconi CF, Vieira AE, Bigueti CC, Glowacki AJ, Trombone AP, Letra A *et al.* Characterization of the protective role of regulatory T cells in experimental periapical lesion development and their chemoattraction manipulation as a therapeutic tool. *J Endod*. 2016; 42(1): 12.
14. Nascimento D, Guedes IC, Brand LM, Bernardi L, Vasconcelos JM, Figueiredo JAP *et al.* Bacterial Viability in Persistent Apical Periodontitis: A Systematic Review. *J Endod*. 2025; 51(11): 1549-1556.
15. Milojevic N, Krdzovic Lazic E, Lukic L, Puresevic D, Mirkovic M, Jakovljevic A. Inflammatory mediators' essence in apical periodontitis. *Eur Oral Res*. 2024 Sep 5;58(3):160-168.
16. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15(6): 348-81.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacaoatualizado.pdf>

17. Venugopal B, Narasimman H, Mahalingam A, Naren Kishore R, Jayavel K, Ganesan V, Kaliamoorthy S. Systemic Health Associations of Apical Periodontitis: A Systematic Review of Observational Studies. *Cureus*. 2025 Oct 23;17(10):e95273.
18. Cantiga-Silva C, Estrela C, Segura-Egea JJ, Azevedo JP, Oliveira PHC, Cardoso CBM *et al*. Inflammatory profile of apical periodontitis associated with liver fibrosis in rats: histological and immunohistochemical analysis. *Int Endod J*. 2021; 54(5): 1353-61.
19. Cintra LTA, Da Silva Facundo AC, Prieto AKC, Sumida DH, Narciso LG, Mogami Bomfim SR *et al*. Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. *J Endod*. 2014; 40(8): 1139-44.
20. Ye L, Cao L, Song W, Yang C, Tang Q, Yuan Z. Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *Int J Mol Med*. 2023; 52(1): 60.
21. Ferreira R, Pereira MS, Souza-Monteiro D *et al*. Physical training attenuates systemic cytokine response and tissue damage triggered by apical periodontitis. *Sci Rep*. 2024; 14: 8030.
22. Coaguila-Llerena H, de Souza EON, Solcia ABB, de Assis GG, do Amaral SL, Cerri PS *et al*. Interrelationship between physical exercise and apical periodontitis in trained individuals: A study in rats. *Int J Dent*. 2025; [in press].
23. Samuel RO, Gomes-Filho JE, Azuma MM, Sumida DH, de Oliveira SHP, Chiba FY *et al*. Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(3): 1395-401.
24. Diniz TA, de Lima Junior EA, Teixeira AA, Biondo LA, da Rocha LAF, Valadão IC *et al*. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR- α signaling in obese mice. *Life Sci*. 2021; 266: 118868.
25. Sousa NG, Cardoso CR, Silva JS, Kuga MC, Tanomaru-Filho M, Faria G. Association of matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) with the expression of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 during periapical lesion development. *Arch Oral Biol*. 2014 Sep;59(9):944-53.
26. Kalatzis-Sousa NG, Spin-Neto R, Wenzel A, Tanomaru-Filho M, Faria G. Use of micro-computed tomography for the assessment of periapical lesions in small rodents: a systematic review. *Int Endod J*. 2017; 50(4): 352-66.
27. de Almeida-Junior LA, de Lima Gonçalves J, Arnez MFM, Rostrán Jimenez NS, Marañón-Vasquez GA, Paula-Silva FWG. Effects of Systemic and Local Anti-tumor Necrosis Factor- α Receptor-1 Administration on Periapical Bone Loss in Mice. *J Endod*. 2025; 51(8): 1088-93.
28. Gelio MB, Nakazone-Guimarães PA, da Fonseca TS, Silva ECA, Sasso-Cerri E *et al*. Histopathological evaluation of periapical lesions in developing molars of young male rats. *Arch Oral Biol*. 2025; 173: 10622