

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 02/07/2026.

Ana Paula Fernandes Ribeiro

O exercício físico isolado ou combinado com o ômega-3 modula a periodontite apical induzida em ratos

**Araçatuba
2024**

Ana Paula Fernandes Ribeiro

O exercício físico isolado ou combinado com o ômega-3 modula a periodontite apical induzida em ratos

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Endodontia.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Rogério de Castilho Jacinto

Coorientador: Prof. Ass. Dr. Luciano Tavares Ângelo Cintra

**Araçatuba
2024**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

R484e	Ribeiro, Ana Paula Fernandes. O exercício físico isolado ou combinado com o ômega-3 modula a periodontite apical induzida em ratos / Ana Paula Fernandes Ribeiro. - Araçatuba, 2024 39 f. : il. ; tab. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba Orientador: Prof. Rogério de Castilho Jacinto Coorientador: Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra 1. Periodontite periapical 2. Natação 3. Exercício físico 4. Endodontia 5. Ácidos graxos ômega-3 I. T. Black D24 CDD 617.67
-------	---

Dedico essa tese à minha mãe, **Deolinda Fernandes Tomazini**.

Mãe, você sempre lutou para que eu pudesse realizar os meus sonhos e sempre me deu asas para que eu pudesse voar cada vez mais alto. Nunca mediu esforços por mim e sempre apoiou e incentivou todos os meus sonhos e meus passos. Muito obrigada por TUDO!

Sua fé e amor me sustentam. Sua força, garra e dedicação me inspiram. Obrigada por ser esse exemplo de ser humano. Obrigada por ter um coração enorme e um caráter intocável. Sem dúvidas, é a melhor mãe que Deus poderia me dar, te escolheria mil vezes! Você tem o meu amor, respeito e gratidão, eternamente! Espero que um dia eu possa ser, pelo menos, metade do ser humano maravilhoso que você é, e que eu consiga retribuir tudo o que já fez por mim. Que Deus te abençoe! Eu te amo demais!

Agradecimentos

A Deus

Que me sustenta, me ama e nunca me abandona!

Obrigada meu Pai, por ter preparado que eu viesse para a Unesp-FOA, aqui fiz meu mestrado, minha especialização, tive minha primeira oportunidade como docente e agora chego ao fim de mais um sonho, meu doutorado. Obrigada por me capacitar e fortalecer todos os dias, por me proteger nas estradas, me amparar e por colocar pessoas tão maravilhosas na minha vida.

Sou infinitamente grata pois, o Senhor providencia tudo! Foram muitas lutas e muitas perdas durante esse processo, mas o Senhor sempre providenciou bênçãos e mais bênçãos, sempre me deu asas quando faltou o chão. Por fim, obrigada por ter planejado uma vida linda para mim, uma vida muito melhor do que a que eu planejei.

A Nossa Senhora

Obrigada minha Mãezinha do céu, por sempre passar à frente de todas as situações na minha vida! Obrigada por me cobrir com seu manto de amor e por me proteger. Com seu amor e poder de Mãe, sei que as coisas sempre terminarão bem. Obrigada também, por interceder por mim diante do Pai e por todas as graças e bênçãos já recebidas.

Aos Familiares

Quero agradecer meus pais, **Deolinda Fernandes Tomazini** e **Paulo Roberto Ribeiro da Silva**, por me apoiarem e me amarem tanto. Obrigada por terem me passado tantos valores. Com os pequenos exemplos do dia a dia, aprendi a ser uma pessoa correta e dar valor a tudo e todos que estão à minha volta. Obrigada pelos ensinamentos e principalmente, por me ensinarem a amar. Tento, todos os dias, ser a melhor filha, pessoa e profissional possível, porque tenho pais maravilhosos, que merecem todo amor, carinho e respeito em retribuição! Eu amo vocês! Um agradecimento especial à minha mãe, que cuida de mim nos pequenos e grandes detalhes e que, mesmo com tanta dificuldade me manteve onde sempre sonhei. Eu te amo minha guerreira!

Ao Orientador

Prof. Rogério de Castilho Jacinto, ao senhor, minha eterna gratidão, por toda orientação no mestrado, na especialização e no doutorado. Foi e sempre será uma honra fazer parte da sua equipe de pesquisa e tê-lo como orientador. Obrigada por estar sempre disponível, por sempre me receber com muita educação e paciência. Obrigada por compartilhar comigo todo seu conhecimento, o senhor é uma inspiração para mim. Que Deus sempre o abençoe!

Aos Professores

Minha gratidão a todos os professores do departamento, **prof. Gustavo Sivieri de Araújo, prof. Elói Dezan Junior, prof. João Eduardo Gomes Filho, prof. Luciano Tavares Ângelo Cintra e prof. Rogério de Castilho Jacinto**, vocês são inspirações e exemplos. Obrigada pela dedicação, respeito e conhecimento, de todos os dias. É um privilégio conviver e aprender com vocês, grandes nomes da endodontia brasileira.

Um agradecimento especial ao **prof. Luciano Tavares Ângelo Cintra**, meu coorientador. Obrigada por compartilhar seu tempo, sua experiência, seus conhecimentos e seu trabalho, o senhor foi uma peça fundamental e indispensável para o desenvolvimento desse projeto. Que honra ter trabalhado ao seu lado. Eu aprendi muito com o senhor!

A Banca

Prof. Edilson Ervolino, meu eterno agradecimento por ceder seu laboratório para que a análise imuno-histoquímica fosse realizada. Obrigada por toda atenção prestada, por sempre nos receber com muito carinho e por ter aceitado compor a banca do exame geral de qualificação. Agradeço suas considerações para este trabalho, pois elas contribuíram muito para aperfeiçoá-lo.

Ao **prof. Caio Sampaio**, obrigada por ter aceitado compor a banca do exame geral de qualificação, esse é um momento muito importante para mim e para o enriquecimento do trabalho. Agradeço também por todo o convívio

durante a pós-graduação, por sempre ser muito educado e solícito. É uma inspiração para mim.

Agradeço ao **prof. Elói Dezan Junior**, que durante minha toda minha jornada na Unesp, me incentivou a ser docente, a desenvolver minhas habilidades clínicas e me impulsionou a realizar o curso de especialização. O senhor enxergou algo em mim, quando nem eu mesma tinha visto ainda e seu apoio e confiança em mim, me fizeram dar esse passo. Hoje me sinto mais completa e pronta para a vida acadêmica e clínica. Sua presença como parte da banca da minha defesa de tese, era indispensável!! Obrigada por fazer parte de mais essa etapa da minha vida. Jamais esquecerei do senhor.

Ao **prof. prof. Marco Antonio Hungaro Duarte**, obrigada por ter aceitado compor a banca da minha defesa de tese, seu nome sempre esteve na minha mente para esse momento. O senhor tem minha admiração! Além de ser um excelente professor e pesquisador, que é referência na área, é uma pessoa humilde e educada. Obrigada por fazer parte desse momento tão importante da minha vida.

A **profa. Francine Benetti**, obrigada Fran por aceitar tão prontamente o convite para fazer parte da banca da minha defesa de tese. Você é uma inspiração para mim! Lembro quando entrei na pós e te conheci, pensei: quero ser como ela. Sempre batalhadora, inteligente, educada e um amor de pessoa. Que bom ter conhecido você e mais ainda, que bom poder ter você aqui de novo, nesse momento tão importante para mim. Tudo de melhor na sua vida Fran, você merece!!

Ao **prof. João Miguel Marques dos Santos**, é uma honra ter o senhor participando da minha defesa de tese. Sei que nessa visita a universidade, o senhor está com a agenda cheia de compromissos e ainda assim aceitou participar desse momento. Obrigada por dedicar um tempo para corrigir meu trabalho e por ter aceitado o convite.

Aos Amigos

Aos amigos **Natália Machado, Ana Cláudia, Gladiston, Henrique, Flavio, Cristiane, Pedro, Carol Loureiro, Júlia, Laura, Bharbara, Rômulo, Julissa, Rafaela, Larissa, Ana Maria, Carol Barros, Sabrina** obrigada por todas as conversas, risadas, por todo conhecimento e experiência trocados. Levarei vocês eternamente em meu coração!!

A equipe Castilho **Carol Loureiro, Júlia, Gladiston, Laura, Sabrina e Yuri**, obrigada por toda ajuda, todo carinho e todos os trabalhos juntos. Os dias no laboratório foram mais leves e felizes porque vocês estavam lá. Eu jamais me esquecerei do que vivemos!!

Minha eterna gratidão a minha segunda equipe de pesquisa, **Cris, Nati, Pedro, Carol e Michely**. Sem vocês tudo seria muito mais difícil!! Obrigada pelos dias no biotério, por toda ajuda e ensinamentos desde o manejo com os animais até os procedimentos experimentais. Vocês têm um lugar muito especial no meu coração.

Agradeço especialmente a **Michely de Lima Rodrigues**, aluna dedicadíssima de dois projetos de iniciação científica FAPESP associados a esta tese. Mi, você foi meu braço direito! Como sou grata por você ter aparecido e ter abraçado esse projeto comigo. Muito obrigada por sua dedicação, por seu trabalho árduo e pela nossa convivência! Eu torço muito por você. Você merece voar alto. Conte comigo sempre!

Não posso me esquecer de quem sempre andou ao meu lado, acompanhou minha história para chegar até aqui e dividiu comigo a alegria por mais essa conquista. A vocês meus amigos, **Mirela, Guilherme, Meghy, Marcos, Amanda, Kátia e Letícia**, o meu muito obrigada! Cada apoio, palavra e carinho de vocês foi fundamental em minha vida. Eu amo vocês!

Aos Funcionários

Obrigada **Autran Santiago, Jorge Trevelim, Carlos Kazu e Andressa**, funcionários do Departamento, pois vocês sempre me ajudam de alguma forma. Obrigada pelo acolhimento, pelo respeito e pela amizade. Vocês contribuem muito para o bom funcionamento do departamento. Que Deus os abençoe!

As funcionárias da seção de Pós-Graduação, **Valéria de Queiroz M. Zagatto, Cristiane Regina Lui Matos e Lilian Sayuri Mada**, obrigada por toda atenção, disposição e ajuda.

Aos Animais

Os ratos *wistar*, fornecidos pelo biotério central da Universidade, foram fundamentais para o desenvolvimento desse projeto, sem eles não seria possível estudar a relação entre atividade física e periodontite apical.

A Faculdade de Odontologia de Aracatuba

Na pessoa do Diretor **Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem** e do Vice-Diretor **Prof. Luciano Tavares Angelo Cintra**, por proporcionarem a realização desta pesquisa.

A coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciência Odontológica, na pessoa do **Prof. Assoc. Juliano Pelim Pessan** e o Vice Coordenador

Prof. Assoc. Rogério de Castilho Jacinto. Ao Chefe de Departamento **Prof. Assoc. Ronald Jefferson Martins** e o Vice-Chefe **Prof. Assoc. Eloi Dezan Júnior**, obrigada por toda dedicação e trabalho.

As Agências de Fomento

Obrigada a **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001**, processo nº 88887.644332/2021-00 por ter fomentado minha bolsa de doutorado e a **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, processos nº 2020/13089-3 e nº 2022/04884-0, por terem apoiado dois projetos de iniciação científica vinculados a esta tese.

*“Conheça todas as teorias, domine
todas as técnicas, mas ao tocar uma
alma humana, seja apenas outra alma
humana.”*

Carl Jung

RIBEIRO, A.P.F. **O exercício físico isolado ou combinado com o ômega-3 modula a periodontite apical induzida em ratos.** 2024. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

Resumo

A periodontite apical (PA) é resultado da contaminação bacteriana no canal radicular e sua progressão é altamente dependente da resposta imune do hospedeiro. O objetivo desse trabalho foi investigar o impacto do exercício físico moderado, isoladamente ou em combinação com a suplementação de ômega 3, na PA induzida em ratos, analisando o perfil imuno inflamatório, a presença de bactérias no canal radicular e região apical, a perda óssea e as fibras colágenas. Trinta ratos *Wistar* foram divididos em 3 grupos: Controle; Exercício físico e Exercício físico + ômega 3. O experimento iniciou com a suplementação do ômega 3, que durou 60 dias e foi administrada por gavagem. O protocolo de natação ocorreu em duas etapas, adaptação ao ambiente aquático e treino de natação. A PA foi induzida no 30º dia e os ratos foram eutanasiados no 60º dia. Os molares superiores foram processados e corados com Hematoxilina e Eosina (H&E), Brown Brenn (BB) e Picrosirius Red (PSR) e imuno-histoquímica de interleucina 17 (IL-17), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) e para análise micro tomográfica. As análises de H&E, BB, IL-14 e TNF- α foram realizadas por meio da atribuição de escores. As análises foram realizadas por meio da atribuição de escores que foram submetidos aos testes de Kruskal-Wallis, Tukey Shapiro-Wilk, Mann-Whitney e Análise de Variância One Way, com significância de 5%. A intensidade do infiltrado inflamatório foi maior no grupo controle ($p < 0,05$). A atividade física limitou a disseminação de bactérias ($p < 0,05$) e quando combinada com o ômega-3, apresentou maior percentual de fibras imaturas ($p < 0,05$). O grupo controle apresentou maior número de células positivas para TRAP ($p < 0,05$). A natação por si só, reduziu a imunomarcagem de TNF- α e quando combinada com ômega 3, reduziu a imunomarcagem de IL-17. A análise microtomográfica mostrou que os animais que realizaram a natação apresentaram menor perda de volume ósseo alveolar ($p < 0,05$). A atividade física isolada aprimorou os mecanismos de defesa, reduzindo a inflamação por meio da modulação do TNF- α e controlando a contaminação bacteriana, enquanto sua combinação com ômega 3 melhorou ainda mais a modulação inflamatória por meio do controle da IL-17, reduziu a perda de tecido ósseo e estimulou a produção de colágeno para limitar a inflamação e diminuir a atividade osteoclástica.

Palavras-chave: Periodontite Apical, natação, exercício, endodontia, ácido graxo ômega 3.

RIBEIRO, A.P.F. **Physical exercise alone or combined with omega-3 modulates apical periodontitis induced in rats.** 2024. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

Abstract

Apical periodontitis (AP) is the result of bacterial contamination of the pulp tissue and its progression is highly dependent on the host's immune response. The objective of this work was to investigate the impact of moderate physical exercise, alone or in combination with omega 3 supplementation, on AP induced in rats, analyzing the immuno-inflammatory profile, the presence of bacteria in the root canal and apical region, bone loss and collagen fibers. Thirty Wistar rats were divided into 3 groups: Control; Physical exercise and Physical exercise + omega 3. Omega 3 supplementation was administered by gavage for 60 days. The swimming protocol occurred in two stages, acclimatization to the aquatic environment and swimming training. AP was induced on the 30th day and the rats were euthanized on the 60th day. The upper molars were processed and stained with Hematoxylin and Eosin, Brown Brenn and Picrosirius Red and immunohistochemistry for IL-17, TNF- α and TRAP and for micro tomographic analysis. The analyzes were carried out by assigning scores that were submitted to the Kruskal-Wallis, Tukey Shapiro-Wilk, Mann-Whitney and One Way Analysis of Variance tests, with a significance of 5%. The intensity of the inflammatory infiltrate was greater in the control group ($p < 0.05$). Physical activity alone reduced immunostaining for TNF- α and limited the spread of bacteria ($p < 0.05$). Furthermore, when combined with omega 3, it reduced immunostaining for IL-17 and presented a higher percentage of birefringent structures of immature fibers ($p < 0.05$). Microtomographic analysis showed that animals that performed the physical activity of swimming had a smaller area of alveolar bone loss ($p < 0.05$). The control group showed a greater number of TRAP-positive cells ($p < 0.05$). Physical activity alone enhanced defense mechanisms, reducing inflammation by modulating TNF- α and controlling bacterial contamination, while combining it with omega-3 further improved inflammatory modulation through IL-17 control, reduced bone tissue loss, and stimulated collagen production to limit inflammation and decrease osteoclastic activity.

Keywords: Apical periodontitis, swimming, exercise, endodontics, omega 3 fatty acid.

LISTA DE TABELAS

Table 1	Scores, median and P values of histologic findings in rats from all groups.	7
Table 2	Scores, median and P values of immunohistochemical findings in rats from all groups.	7
Table 3	Scores, median and <i>P</i> values of bacteriological findings in thirds of the root canal and periapical region.	8
Table 4	Percentage of immature and mature collagen fibers by group.	9
Table 5	Mean, standard deviation and p-value of micro tomographic findings.	10
Table 6	Mean, standard deviation and p-value of TRAP analysis.	10

LISTA DE FIGURAS

Figure 1	Flowchart representing the study design.	4
Figure 2	Representative images of histological analysis of the periapical region after 30 days of pulp exposure.	7
Figure 3	Representative images of TNF- α immunoreaction between groups.	8
Figure 4	Representative images of the scores attributed to the presence of bacteria in the thirds of the root canal and periapical region.	9
Figure 5	Representative images of mature and immature collagen fibers, under conventional light and polarized light.	9
Figure 6	Micro tomographic images of the upper first molar, representative of each group.	10
Figure 7	TRAP-positive multinucleated cells in alveolar bone surface.	11

LISTA DE ABREVIATURAS

H&E - Hematoxilina e Eosina

BB - Brown Brenn

PSR - Picrosirius Red

TNF- α - tumor necrosis factor-alpha

IL-17 - interleukin 17

TRAP - tartrate-resistant acid phosphatase

EPA - eicosapentaenoic acid

DHA - docosahexaenoic acid

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	2
2.1.Design experimental	2
2.2.Protocolo de treinamento	2
2.3.Indução da periodontite apical	3
2.4.Suplementação do ômega-3	3
2.5.Eutanásia	3
2.6.Processamento das amostras	4
2.7.Análises histológicas e imuno-histoquímicas	5
2.8.Análise micro tomográfica	6
2.9.Análise estatística	6
3. RESULTADOS	6
4. DISCUSSÃO	11
5. CONCLUSÃO	14
6. REFERÊNCIAS	15

Anexos

Anexo I – Comissão de ética de uso de animais	21
Anexo II – Materiais utilizados para o protocolo de natação	22

1- Introduction

Apical periodontitis (AP) arises from the infiltration of microorganisms into the root canal system (Nair, 2004). As the infectious process and associated inflammatory response reach the apex of the tooth, a periapical lesion is developed. In an attempt to suppress invading microorganisms, the host's inflammatory response intensifies the process, leading to the recruitment of defense cells, the release of inflammatory mediators and the resorption of bone tissue (Samuel et al., 2021; Azuma et al., 2021; Barreiros et al., 2018). The amplification and progression of this process are highly dependent on the host's immune response (Samuel et al., 2021, Cantiga-Silva et al., 2021).

Failure of the immune response to suppress bacteria can lead to an overactive response from defense cells (Howait et al., 2019). Macrophages, T lymphocytes and other cells release chemical mediators, such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin 17 (IL-17), prostaglandins and bradykinins, which, when present at high levels, indirectly trigger osteoclastogenesis (Cintra et al., 2018). Furthermore, IL-17 is capable of mediating host defense against bacterial infections or may contribute to chronic inflammation, while TNF- α is associated with bone loss and stimulates the synthesis of prostaglandins and proteases (Borgo et al., 2023, Almeida-Junior et al., 2023).

Physical exercise is one of the strategies established to promote immunomodulation to increase the host's immune response (Andrade et al., 2017), being among the most influential factors in regulating the defense system, and can deeply sensitize it, making the organism less susceptible to inflammation and infections (Shimojo et al., 2019, Andrade et al., 2017). Regular, moderate-intensity activities can strengthen the immune system throughout life, thereby suppressing the abnormal production of inflammatory cytokines, facilitating the development of anti-infective and antioxidant agents, increasing immune cell counts, and reducing tissue inflammation (Lombardi et al., 2019, Guo et al., 2020; Simpson et al., 2015).

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) have been widely accepted as dietary supplementation adjuvant to the treatment of chronic inflammatory diseases due to their remarkable therapeutic effects (Deore et al., 2017, Azuma et al., 2017). ω -3 PUFAs, represented by eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are capable of reducing inflammation, inhibiting bone resorption, suppressing the synthesis of lipid mediators, reducing arachidonic acid levels, altering the functions of polymorphonuclear leukocytes, modulate lymphocyte proliferation and the production of pro-inflammatory cytokines, stimulating bone regeneration and increasing the host's antioxidant capacity (Kesavalu et al., 2006, Iwasaki et al., 2010, Azuma et al., 2021). Furthermore, ω -3 PUFAs act by preventing the resorption of bone tissue (Azuma et al., 2018). Specifically in dentistry, ω -3 PUFAs are being used in the treatment of gingivitis, periodontal disease, AP and stomatitis (Azuma et al., 2022).

As there is still no study analyzing the effects of physical activity on AP the objective of this study was to analyze, in Wistar rats, the impact that moderate intensity physical activity, alone or combined with fatty acid, can have on infectious and inflammatory oral diseases of endodontic origin. The null hypothesis tested was that

Conclusion

Physical activity alone enhanced defense mechanisms, reducing inflammation by modulating $\text{TNF-}\alpha$ and controlling bacterial contamination, while combining it with omega-3 further improved inflammatory modulation through IL-17 control, reduced bone tissue loss, and stimulated collagen production to limit inflammation and decrease osteoclastic activity.

References

- Almeida-Junior, L.A., de Carvalho, M.S., Almeida, L.K.Y., Silva-Sousa, A.C., Sousa-Neto, M.D., Silva, R.A.B., Silva, L.A.B., Paula-Silva, F.W.G. (2023). TNF- α -TNFR1 Signaling Mediates Inflammation and Bone Resorption in Apical Periodontitis. *J Endod*, 49(10), 1319-1328.e2. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.013>
- Andrade, E.F., Orlando, D.R., Gomes, J.A.S., Foureaux, R.C., Costa, R.C., Varaschin, M.S., Rogatto, G.P., de Moura, R.F., Pereira, L.J. (2017). Exercise attenuates alveolar bone loss and anxiety-like behaviour in rats with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 44(11), 1153-1163. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12794>
- Andrade, E.F., Silva, V.O., Moura, N.O., Foureaux, R.C., Orlando, D.R., Moura, R.F., Pereira, L.J. (2018). Physical Exercise Improves Glycemic and Inflammatory Profile and Attenuates Progression of Periodontitis in Diabetic Rats (HFD/STZ). *Nutrients*, 10(11), 1702. <https://doi.org/10.3390/nu10111702>
- Azuma, M.M., Gomes-Filho, J.E., Ervolino, E., Cardoso, C.B.M., Pipa, C.B., Kawai, T., Conti, L.C., Cintra, L.T.A. (2018). Omega 3 Fatty Acids Reduce Inflammation in Rat Apical Periodontitis. *J Endod*, 44(4), 604-608. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.12.008>
- Azuma, M.M., Gomes-Filho, J.E., Ervolino, E., Pipa, C.B., Cardoso, C.B.M., Andrada, A.C., Kawai, T., Cintra, L.T.A. (2017). Omega 3 Fatty Acids Reduce Bone Resorption While Promoting Bone Generation in Rat Apical Periodontitis. *J Endod*, 43(6), 970-976. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.01.006>
- Azuma, M.M., Cardoso, C.B.M., Samuel, R.O., Pipa, C.B., Bomfim, S.R.M., Narciso, L.G., Gomes-Filho, J.E., Cintra, L.T.A. (2021). Omega 3 Fatty Acids Alter Systemic Inflammatory Mediators Caused by Apical Periodontitis. *J Endod*, 47(2), 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.11.015>
- Azuma MM, Cardoso CBM, da Silva CC, de Oliveira PHC, Jacinto RC, Andrada AC, Cintra LTA. The use of omega-3 fatty acids in the treatment of oral diseases. *Oral Dis*. 2022 Mar;28(2):264-274. doi: 10.1111/odi.13667.
- Balducci, S., Zanuso, S., Nicolucci, A., Fernando, F., Cavallo, S., Cardelli, P., Fallucca, S., Alessi, E., Letizia, C., Jimenez, A., Fallucca, F., Pugliese, G. (2010). Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20(8), 608-17. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.015>
- Balto HA, Alabdulaaly L, Bahammam S, Al-Ekrish AA. Comparative analysis of prevalence of apical periodontitis in smokers and non-smokers using cone-beam computed tomography. *Saudi Dent J*. 2019 Jan;31(1):52-57. doi: 10.1016/j.sdentj.2018.09.006
- Barreiros D, Nelson P Filho, Paula-Silva FWG, Oliveira KMH, Lucisano MP, Rossi A, Silva LAB, Küchler EC, Silva RAB. MMP2 and MMP9 are Associated with Apical Periodontitis Progression and Might be Modulated by TLR2 and MyD88. *Braz Dent J*. 2018 Jan-Feb;29(1):43-47. doi: 10.1590/0103-6440201801731

Barros H.M., Ferigolo M. (1998). Ethopharmacology of imipramine in the forced-swimming test: gender differences. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(2), 279-86. doi: 10.1016/s0149-7634(98)00029-3

Benetti, F., Briso, A.L.F., Carminatti, M., de Araújo Lopes, J.M., Barbosa, J.G., Ervolino, E., Gomes-Filho, J.E., Cintra, L.T.A. (2019). The presence of osteocalcin, osteopontin and reactive oxygen species-positive cells in pulp tissue after dental bleaching. *Int Endod J*, 52(5), 665-675. 665–675. <https://doi.org/10.1111/iej.13049>

Benetti F, Bueno CRE, Reis-Prado AHD, Souza MT, Goto J, Camargo JMP, Duarte MAH, Dezan-Júnior E, Zanotto ED, Cintra LTA. Biocompatibility, Biomineralization, and Maturation of Collagen by RTR®, Bioglass and DM Bone® Materials. *Braz Dent J*. 2020 Sep-Oct;31(5):477-484. doi: 10.1590/0103-6440202003660

Benetti F, Gomes-Filho JE, Ferreira LL, Sivieri-Araújo G, Ervolino E, Briso ALF, Cintra LTA. Concentration-dependent effect of bleaching agents on the immunolabelling of interleukin-6, interleukin-17 and CD5-positive cells in the dental pulp. *Int Endod J*. 2018 Jul;51(7):789-799. doi: 10.1111/iej.12891

Borgo Sarmiento, E., Helena Teixeira de Lima Ribeiro Andrade, R., Cristina Gomes, C., Ramôa Pires, F., Bastos Valente, M.I., Mafra Moreno, A., Orsini, M., Carvalho Ferreira, D., Souza Gonçalves, L., Armada, L. (2023). Proinflammatory Cytokine Expression in Apical Periodontitis from Diabetic Patients. *Int J Dent*, 10, 4961827. <https://doi.org/10.1155/2023/4961827>

Brown, J.H., Brenn, L. (1931). A method for the differential staining of Gram-positive and Gram-negative bacteria in tissue sections. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 48, 69–73.

Cantiga-Silva, C., Estrela, C., Segura-Egea, J.J., Azevedo, J.P., de Oliveira, P.H.C., Cardoso, C.B.M., Pinheiro, T.N., Ervolino, E., Sivieri-Araújo, G., Cintra, L.T.A. (2021). Inflammatory profile of apical periodontitis associated with liver fibrosis in rats: histological and immunohistochemical analysis. *Int Endod J*. 54(8), 1353-1361. <https://doi.org/10.1111/iej.13519>

Cheng, M., Cong, J., Wu, Y., Xie, J., Wang, S., Zhao, Y., Zang, X. (2018). Chronic Swimming Exercise Ameliorates Low-Soybean-Oil Diet-Induced Spatial Memory Impairment by Enhancing BDNF-Mediated Synaptic Potentiation in Developing Spontaneously Hypertensive Rats. *Neurochem Res*, 43(5), 1047-1057. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2515-x>

Cintra, L.T.A., Estrela, C., Azuma, M.M., Queiroz, Í.O.A., Kawai, T., Gomes-Filho, J.E. (2018). Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*, 18, 32(suppl 1):e68. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068>

Cintra, L.T., Samuel, R.O., Azuma, M.M., de Queiróz, A.O., Ervolino, E., Sumida, D.H., de Lima, V.M., Gomes-Filho, J.E. (2016). Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide. *J Endod*, 42(5), 747-51. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.022>

Cintra LTA, Ferreira LL, Benetti F, Gastélum AA, Gomes-Filho JE, Ervolino E, Briso ALF. The effect of dental bleaching on pulpal tissue response in a diabetic animal model. *Int Endod J*. 2017 Aug;50(8):790-798. doi: 10.1111/iej.12692

Conti, L.C., Segura-Egea, J.J., Cardoso, C.B.M., Benetti, F., Azuma, M.M., Oliveira, P.H.C., Bomfim, S.R.M., Cintra, L.T.A. (2020). Relationship between apical periodontitis and atherosclerosis in rats: lipid profile and histological study. *Int Endod J*, 53(10), 1387-1397. <https://doi.org/10.1111/iej.13350>

Cosme-Silva, L., Dal-Fabbro, R., Cintra, L.T.A., Dos Santos, V.R., Duque, C., Ervolino, E., Mogami Bomfim, S., Gomes-Filho, J.E. (2019). Systemic administration of probiotics reduces the severity of apical periodontitis. *Int Endod J*, 52(12), 1738-1749. <https://doi.org/10.1111/iej.13192>

Cosme-Silva L, Dal-Fabbro R, Cintra LTA, Ervolino E, Piazza F, Mogami Bomfim S, Duarte PCT, Junior VEDS, Gomes-Filho JE. Reduced bone resorption and inflammation in apical periodontitis evoked by dietary supplementation with probiotics in rats. *Int Endod J*. 2020 Aug;53(8):1084-1092. doi: 10.1111/iej.13311

Deore, G.D., Gurav, A.N., Patil, R., Shete, A.R., Naiktari, R.S., Inamdar, S.P. (2014). Omega 3 fatty acids as a host modulator in chronic periodontitis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Periodontal Implant Sci*, 44(1), 25-32. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.1.25>

Djuricic, I., Calder, P.C. (2021). Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*, 13(7), 2421. <https://doi.org/10.3390/nu13072421>

Feroli M, Zauli G, Maiorano P, Milani D, Mirandola P, Neri LM. Role of physical exercise in the regulation of epigenetic mechanisms in inflammation, cancer, neurodegenerative diseases, and aging process. *J Cell Physiol*. 2019 Sep;234(9):14852-14864. doi: 10.1002/jcp.28304

Ferreira, R.O., Corrêa, M.G., Magno, M.B., Almeida, A.P.C.P.S.C., Fagundes, N.C.F., Rosing, C.K., Maia, L.C., Lima, R.R. (2019). Physical Activity Reduces the Prevalence of Periodontal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*, 10, 234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00234>

Freire MS, Oliveira NG, Lima SMF, Porto WF, Martins DCM, Silva ON, Chaves SB, Sousa MV, Ricart CAO, Castro MS, Fontes W, Franco OL, Rezende TMB. IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development. *J Proteomics*. 2021 Feb 20;233:104080. doi: 10.1016/j.jprot.2020.104080

Gobatto, C.A., de Mello, M.A., Sibuya, C.Y., de Azevedo, J.R., dos Santos, L.A., Kokubun, E. (2001). Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 130(1), 21-7. [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(01\)00362-2](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(01)00362-2)

Guo, S., Huang, Y., Zhang, Y., Huang, H., Hong, S., Liu, T. (2020). Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. *J Sport Health Sci*, 9(1), 53-73. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.07.004>

Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol* 2000. 2000 Oct;24:127-52. PMID: 11276865.

Henriques, L.C., de Brito, L.C., Tavares, W.L., Vieira, L.Q., Ribeiro Sobrinho, A.P. (2011). Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment. *J Endod*, 37(12), 1659-62. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.08.007>

Hong CY, Lin SK, Wang HW, Shun CT, Yang CN, Lai EH, Cheng SJ, Chen MH, Yang H, Lin HY, Wu FY, Kok SH. Metformin Reduces Bone Resorption in Apical Periodontitis Through Regulation of Osteoblast and Osteoclast Differentiation. *J Endod*. 2023 Sep;49(9):1129-1137. doi: 10.1016/j.joen.2023.07.005

Howait, M., Albassam, A., Yamada, C., Sasaki, H., Bahammam, L., Azuma, M.M., Cintra, L.T.A., Satoskar, A.R., Yamada, S., White, R., Kawai, T., Movila, A. (2019). Elevated Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor Promotes Inflammatory Bone Resorption Induced in a Mouse Model of Periradicular Periodontitis. *J Immunol*, 202(7), 2035-2043. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801161>

Iwasaki, M., Yoshihara, A., Moynihan, P., Watanabe, R., Taylor, G.W., Miyazaki, H. (2010). Longitudinal relationship between dietary ω -3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition*, 26(11-12), 1105-9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.09.010>

Jakovljevic A, Miletic M, Nikolic N, Beljic-Ivanovic K, Andric M, Milasin J. Notch signaling pathway mediates alveolar bone resorption in apical periodontitis. *Med Hypotheses*. 2019 Mar;124:87-90. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.018

Kesavalu, L., Vasudevan, B., Raghu, B., Browning, E., Dawson, D., Novak, J.M., Correll, M.C., Steffen, M.J., Bhattacharya, A., Fernandes, G., Ebersole, J.L. (2006). Omega 3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J Dent Res*, 85(7), 648-52. <https://doi.org/10.1177/154405910608500713>

Kim JS, Cho IH, Kim KH, Hwang YS. Identification of galectin-10 as a biomarker for periodontitis based on proteomic analysis of gingival crevicular fluid. *Mol Med Rep*. 2021 Feb;23(2):123. doi: 10.3892/mmr.2020.11762.

Lombardi, G., Ziemann, E., Banfi, G. (2019). Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7;10, 60. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00060>

Nair, P.N. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*, 15(6), 348-381. <https://doi.org/10.1177/154411130401500604>

Nandakumar R, Madayiputhiya N, Fouad AF. Proteomic analysis of endodontic infections by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Oral Microbiol Immunol*. 2009 Aug;24(4):347-52. doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00520.x.

Petean IBF, Küchler EC, Soares IMV, Segato RAB, Silva LABD, Antunes LAA, Salles AG, Antunes LS, Sousa-Neto MD. Genetic Polymorphisms in RANK and RANKL are Associated with Persistent Apical Periodontitis. *J Endod*. 2019 May;45(5):526-531. doi: 10.1016/j.joen.2018.10.022.

- Plecevic, S., Jakovljevic, B., Savic, M., Zivkovic, V., Nikolic, T., Jeremic, J., Milosavljevic, I., Srejovic, I., Tasic, N., Djuric, D., Jakovljevic, V. (2018). Comparison of short-term and medium-term swimming training on cardiodynamics and coronary flow in high salt-induced hypertensive and normotensive rats. *Mol Cell Biochem*, 447(1-2), 33-45. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3291-2>
- Pomini KT, Buchaim DV, Bighetti ACC, Andreo JC, Rosso MPO, Escudero JSB, Della Coletta BB, Alcalde MP, Duarte MAH, Pitol DL, Issa JPM, Ervolino E, Moscatel MBM, Bellini MZ, Souza AT, Soares WC, Buchaim RL. Use of Photobiomodulation Combined with Fibrin Sealant and Bone Substitute Improving the Bone Repair of Critical Defects. *Polymers (Basel)*. 2022 Oct 4;14(19):4170. doi: 10.3390/polym14194170
- Ribeiro-Vidal, H., Sánchez, M.C., Alonso-Español, A., Figuero, E., Ciudad, M.J., Collado, L., Herrera, D., Sanz, M. (2020). Antimicrobial Activity of EPA and DHA against Oral Pathogenic Bacteria Using an In Vitro Multi-Species Subgingival Biofilm Model. *Nutrients*, 12(9), 2812. <https://doi.org/10.3390/nu12092812>
- Samuel, R.O., Ervolino, E., de Azevedo Queiroz, Í.O., Azuma, M.M., Ferreira, G.T., Cintra, L.T.A. (2019). Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Apical Periodontitis of Normoglycemic and Diabetic Rats. *J Endod*, 45(8), 1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.05.003>
- Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Vitamin C intake inhibits serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone in rats fed on a high-cholesterol diet. *Arch Oral Biol*. 2009 Mar;54(3):235-40. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.11.001
- Sarıtekin E, Üreyen Kaya B, Aşçı H, Özmen Ö. Anti-inflammatory and antiresorptive functions of melatonin on experimentally induced periapical lesions. *Int Endod J*. 2019 Oct;52(10):1466-1478. doi: 10.1111/iej.13138
- Scheffer, D.D.L., Latini, A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs (2020) *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1866(10), 165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
- Shimojo, G., Joseph, B., Shah, R., Consolim-Colombo, F.M., De Angelis, K., Ulloa, L. (2019). Exercise activates vagal induction of dopamine and attenuates systemic inflammation. *Brain Behav Immun*, 75, 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.005>
- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;135:355-80. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.08.001.
- Subbotina, A. Y., Martyusheva, A. S., Ratmirov, A. M., Abramova, A. Y., Alekseeva, I. V., & Pertsov, S. S. (2023). Age and Sex Characteristics of the Blood Cytokine Profile in Rats Subjected to Prenatal Stress. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 174(3), 299–303. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05695-4>
- Uchida, F., Oh, S., Shida, T., Suzuki, H., Yamagata, K., Mizokami, Y., Bukawa, H., Tanaka, K., Shoda, J. (2021). Effects of Exercise on the Oral Microbiota and Saliva of

Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Environ Res Public Health*, 18(7), 3470. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073470>

Voltarelli, F.A., Gobatto, C.A., de Mello, M.A. (2002). Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Braz J Med Biol Res*, 35(11), 1389-94. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002001100018>