

O EXERCÍCIO MELHORA A PERDA DE OSSO ALVEOLAR E O PERFIL INFLAMATÓRIO DA DOENÇA PERIODONTAL

EXERCISE IMPROVES ALVEOLAR BONE LOSS AND THE INFLAMMATORY PROFILE OF PERIODONTAL DISEASE

EL EJERCICIO MEJORA LA PÉRDIDA DE HUESO ALVEOLAR Y EL PERFIL INFLAMATORIO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Lina Yu¹ 
 (Associate Professor)
 Jiang Li² 
 (Professor)
 Junyi Bian³ 
 (Lecturer)
 Yang Yu⁴ 
 (Associate Professor)

1. Affiliated Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, Department of Preventive Dentistry, Guangzhou Key Laboratory of Basic and Applied Research in Oral Regenerative Medicine, Guangzhou, China.
 2. Affiliated Stomatology Hospital of Guangzhou Medical University, Department of Prosthodontics, Guangzhou Key Laboratory of Basic and Applied Research in Oral Regenerative Medicine, Guangzhou, China.
 3. Guangzhou Sport University, School of Physical Education, Guangzhou, China.
 4. Guangzhou Sport University, Department of Sports and Health, Guangzhou, China.

Correspondence:

Yang Yu
 510500, Guangzhou, China.
 yyyang2008@hotmail.com

RESUMO

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória oral e a perda óssea alveolar é seu sinal mais importante. No entanto, os efeitos do exercício sobre os fatores inflamatórios e a perda óssea alveolar em indivíduos com DP têm sido pouco estudados. Esta metanálise avalia o efeito do exercício físico sobre a perda óssea alveolar (POA) e o perfil inflamatório da DP em modelos animais. Estudos relevantes publicados até julho de 2020 em PubMed, Medline, Embase e Web of Science foram pesquisados depois de desenvolver a pesquisa com o método PICO. A avaliação da qualidade e o risco de viés foram analisados de acordo com o protocolo SYRCL. Um total de 52 referências foram recuperadas, quatro das quais foram consideradas elegíveis para inclusão. Um total de 34 ratos Wistar machos dos estudos incluídos foram avaliados quanto à perda de osso alveolar e avaliados quanto ao perfil inflamatório. Os resultados indicaram que o exercício físico pode reduzir a perda de osso alveolar (IC 95% -2,85 a -0,82, $p = 0,002$) e o fator de necrose tumoral pró-inflamatório- α (TNF- α) no soro ou tecido gengival (IC 95% -0,45 a -0,24, $p < 0,00001$). Inversamente, o exercício aumentou a interleucina-10 anti-inflamatória (IL-10) no soro ou no tecido gengival (IC 95% 0,28 a 0,69, $p < 0,00001$). Contudo, um estudo relatou resultado negativo na expressão de TNF- α e IL-10. As evidências atuais indicam que o exercício físico contribui para melhorar a DP, reduzindo a perda de osso alveolar e a inflamação em modelos animais de DP, o que sugere que o exercício moderado pode ser implementado na prática clínica para manter a saúde periodontal. **Nível de Evidência I; Revisão Sistemática e Metanálise.**

Descritores: Exercício físico; Doença periodontal; Perda do osso alveolar.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is an inflammatory oral disease and alveolar bone loss is the most important sign of PD. However, the effects of exercise on inflammatory factors and alveolar bone loss in individuals with PD have been little studied. This meta-analysis assesses the effect of physical exercise on alveolar bone loss (ABL) and the inflammatory profile of PD in animal models. Relevant studies published through July 2020 in PubMed, Medline, Embase and Web of Science were searched after developing a PICOS statement. Quality assessment and risk of bias were analyzed according to the SYRCL protocol. A total of 52 references were retrieved, 4 of which were considered eligible for inclusion. A total of thirty-four male Wistar rats from the included studies were evaluated for alveolar bone loss and assessed for inflammatory profile. The results indicated that physical exercise could reduce alveolar bone loss (95% CI -2.85 to -0.82, $p = 0.002$) and the pro-inflammatory tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum or gingival tissue (95% CI -0.45 to -0.24, $p < 0.00001$). Inversely, exercise increased anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in serum or gingival tissue (95% CI 0.28 to 0.69, $p < 0.00001$). However, one study reported a negative result in the expression of TNF- α and IL-10. Current evidence indicates that physical exercise contributes to ameliorate PD by reducing alveolar bone loss and inflammation in animal PD models, which suggests that moderate exercise can be implemented in clinical practice to maintain periodontal health. **Level of Evidence I; Systematic Review and Meta-analysis.**

Keywords: Physical exercise; Periodontal disease; Alveolar bone loss.

RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad inflamatoria oral y la pérdida de hueso alveolar es su signo más importante. Sin embargo, los efectos del ejercicio sobre los factores inflamatorios y la pérdida ósea alveolar en individuos con EP han sido poco estudiados. Este meta-análisis evalúa el efecto del ejercicio sobre la pérdida ósea alveolar (POA) y el perfil inflamatorio de la EP en modelos animales. Se llevaron a cabo estudios relevantes publicados hasta julio de 2020 en PubMed, Medline, Embase y Web of Science tras desarrollar la investigación con el método PICO. La evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo se analizaron según el protocolo SYRCL. Se recuperó un total de 52 referencias, cuatro de las cuales se consideraron elegibles para su inclusión. En un total de 34 ratos Wistar macho de los estudios incluidos se evaluó la pérdida de hueso alveolar y el perfil inflamatorio. Los resultados indicaron que el ejercicio puede reducir la pérdida de hueso alveolar (IC del 95%: -2,85 a -0,82; $p = 0,002$) y el factor de necrosis



tumoral proinflamatório- α (TNF α) em soro ou tecido gengival (IC del 95%: -0,45 a -0,24; $p < 0,00001$). Por el contrario, el ejercicio aumentó la interleucina-10 (IL-10) antiinflamatoria em el soro o em el tejido gengival (IC del 95%: 0,28 a 0,69; $p < 0,00001$). Sin embargo, un estudio informó de un resultado negativo em la expresión de TNF α e IL-10. Las pruebas actuales indican que el ejercicio contribuye a mejorar la EP al reducir la pérdida de hueso alveolar y la inflamación em modelos animales de EP, lo que sugiere que se puede implementar el ejercicio moderado em la práctica clínica para mantener la salud periodontal. **Nivel de Evidencia I; Revisión Sistemática y Meta-análisis.**

Descriptor: Ejercicio físico; Enfermedades periodontales; Pérdida de hueso alveolar.

DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1517-8692202329012021_0333

Artigo recebido em 05/08/2021 aprovado em 21/01/2022

INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória crônica destrutiva que afeta principalmente as estruturas de suporte dos dentes.¹ É uma das dez doenças crônicas mais prevalentes e é a segunda doença bucal mais prevalente que afeta a população global.^{2,3} Seus sinais e sintomas são halitose, edema, sangramento gengival, recessão gengival, movimentação dos dentes, destruição do ligamento periodontal, reabsorção de osso alveolar e perda dentária.⁴ Tem etiologia multifatorial com acentuada resposta inflamatória gengival e, por fim, reabsorção do osso alveolar.⁵ Além disso, considera-se que a DP aumenta várias citocinas pró-inflamatórias no sangue,⁶ o que torna a doença em fator de risco de várias doenças inflamatórias crônicas e sistêmicas,^{7,8} além de um possível mecanismo recíproco entre eles. Os cuidados profissionais e pessoais podem melhorar as terapias adjuvantes para a DP.

A atividade física regular desempenha um papel importante no controle de múltiplas doenças, particularmente em diversas doenças metabólicas, como obesidade, diabetes e esteato-hepatite não alcoólica.⁹⁻¹³ A interação entre exercício físico e doenças metabólicas ainda não é claramente compreendida. O exercício físico pode interferir nas diversas etapas do processo inflamatório e acelerar os processos de reparo na inflamação¹⁴ ou alterar os marcadores inflamatórios.¹⁵

Adicionalmente, os indivíduos que praticam atividade física regular são menos suscetíveis a desenvolver DP com relação aos sedentários.¹⁶⁻¹⁹ O exercício físico protege o tecido periodontal, pois diminui a resposta inflamatória excessiva.²⁰ No entanto, os efeitos do exercício físico sobre o perfil inflamatório e a perda de osso alveolar em indivíduos com DP têm sido pouco estudados. Neste trabalho, realizou-se uma revisão sistemática com metanálise para responder a essa questão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo e desenho do estudo

Buscamos os estudos relevantes publicados em PubMed, Medline, Embase e Web of Science até 28 de julho de 2020. Foi empregada a estratégia sistemática PICO de pesquisa bibliográfica (População/pacientes, Intervenção, Comparação, *Outcome*/desfecho) e o princípio de desenho de estudos. A busca e coleta de dados foram realizadas seguindo as diretrizes PRISMA. Usamos descritores combinados e termos do Medical Subject Heading (MeSH) da seguinte forma: "exercise" ou "physical activity" e "periodontitis" ou "periodontal disease" ou "gingivitis". Os artigos relevantes foram posteriormente verificados na busca de artigos citados nos periódicos relevantes e referências para serem considerados estudos elegíveis.

Seleção de estudos e coleta de dados

Um gerenciador de referências bibliográficas (EndNote X8) foi usado para salvar as citações recuperadas em todas as bases de dados e remover resultados duplicados. Depois da triagem dos títulos e resumos, os estudos que não satisfaziam nossos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os demais estudos foram avaliados por meio da leitura de seus

textos completos e tomada de decisão final. Todas as diferenças entre os pontos de vista do revisor foram resolvidas por meio de discussões ou consulta com um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos de cada estudo seguindo a diretriz pré-deseñada sobre padronização unificada por dois revisores independentes. Os seguintes dados foram coletados: nome do primeiro autor, ano de publicação, espécies de animais, modelos de doença periodontal em animais, número de animais, protocolos de intervenção (exercício aeróbico) e principais desfechos (perda de osso alveolar e expressão de TNF α e IL-10).

Avaliação de risco de viés

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por dois autores independentes (LY e YY). Os autores usaram a ferramenta SYRCL para verificar a geração de sequências aleatórias, cegamento, dados de resultados incompletos, relatórios seletivos e outros vieses. Os resultados da avaliação foram classificados em graus de risco alto, baixo e não claro.²¹

Análise de avaliação de qualidade

Projetamos um sistema de classificação de 10 itens para avaliar a qualidade metodológica dos estudos experimentais em animais incluídos com base nas recomendações publicadas em 2014.²¹ Dez aspectos de cada estudo foram avaliados da seguinte forma: (1) randomização do agrupamento de animais, (2) características basais, (3) alojamento aleatório, (4) estudo cego para cuidadores e pesquisadores, (5) avaliação de desfecho randômico, (6) resultado cego para avaliadores, (7) dados de desfecho incompletos, (8) avaliação de pelo menos 2 desfechos (perda de osso alveolar e expressão de TNF α e IL-10), (9) tipos de exercício (aeróbico) e (10) espécies animais. Os pontos foram concedidos quando no relatório do estudo esses itens foram mencionados, e os estudos foram classificados em três categorias: categoria I (7 a 10 itens), categoria II (4 a 6 itens) e categoria III (0 a 3 itens).

Análise estatística

Resumidamente, as medidas de desfecho foram calculadas por diferença de média ponderada padronizada (MPP). Todas as análises foram realizadas com Revman Manager 5.3.5. Por último, definimos um nível de significância de P menor que 0,05 como significância estatística.

RESULTADOS

Seleção de estudos

Um total de 52 estudos foram identificados de acordo com nossa estratégia de busca. Entre eles, 14 duplicatas foram removidas. Após a leitura de títulos e resumos, 23 das 38 referências foram excluídas com base nos critérios de elegibilidade. Assim, 15 referências foram selecionadas para avaliação completa do texto. Entre essas referências de texto completo, uma delas foi um artigo de conferência,²² dois artigos foram excluídos devido à falta dos principais desfechos,^{23,24} seis foram excluídos porque os animais experimentais não eram ratos ou camundongos²⁵⁻³⁰ e dois estudos não foram incluídos, pois o exercício não

era aeróbico.^{31,32} Por fim, quatro artigos foram elegíveis para avaliação qualitativa. O processo de seleção de identificação de estudos elegíveis é mostrado na Figura 1.

Características do estudo

As características primárias dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 1. Dentre os estudos incluídos, todos os animais utilizados foram ratos Wistar machos e os modelos de periodontite foram submetidos à ligadura. Nos quatro relatos, apenas um relatou que o exercício foi exercido em esteira³³ e os outros nadaram. A intervenção de exercício durou quatro semanas ou mais em todos os relatórios. Nos experimentos envolvidos, relatou-se que os desfechos tiveram apenas o resultado de perda de osso alveolar,³⁴ e um teve apenas o resultado da expressão de TNFα e IL-10.³³ Os outros relataram resultados completos. Todos os modelos animais incluídos nos experimentos mencionaram peso (100-250 g).

Perda de osso alveolar

A perda de osso alveolar (POA) é um dos principais sinais da DP e pode resultar na perda do dente. Dos quatro estudos, três avaliaram os efeitos do exercício sobre a POA, medidos pela distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) e a crista óssea alveolar (COA) usando imagens

digitais ($n \geq 3$). Os animais submetidos ao exercício apresentaram POA inferior à dos grupos não treinados (IC 95% -2,85 a -0,82, $p = 0,002$), o que mostrou efeito positivo do exercício sobre a POA (Figura 2). Embora a perda de osso alveolar tenha sido medida pelo método de imagem em todos os experimentos, a unidade de medida demonstrada foi diferente. Dois experimentos usaram milímetros,^{35,36} e um usou pixel.³⁴ Os resultados indicaram que o exercício físico reduz a POA durante a DP, o que contribui para prevenir o desenvolvimento da DP.

Expressão de TNFα e IL-10

O fator de necrose tumoral α (TNFα) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante no desenvolvimento da DP.³⁷ De três estudos, dois estudos mostraram que o treinamento físico reduz os níveis séricos de TNFα ou tecido gengival do que os sem treinamento^{35,36} (Figura 3A). Infelizmente, um estudo mostrou que não houve diferença significativa no nível sérico de TNFα entre os grupos de treinamento e não treinamento.³³ Ao contrário do TNFα, a interleucina-10 (IL-10) exerce um forte papel anti-inflamatório. Seu aumento está relacionado com a preservação óssea, principalmente pela inibição da osteoclastogênese.³⁸ Os resultados mostraram que o exercício aumenta os níveis de IL-10 sérica ou o tecido gengival dos grupos DP em dois estudos^{35,36}

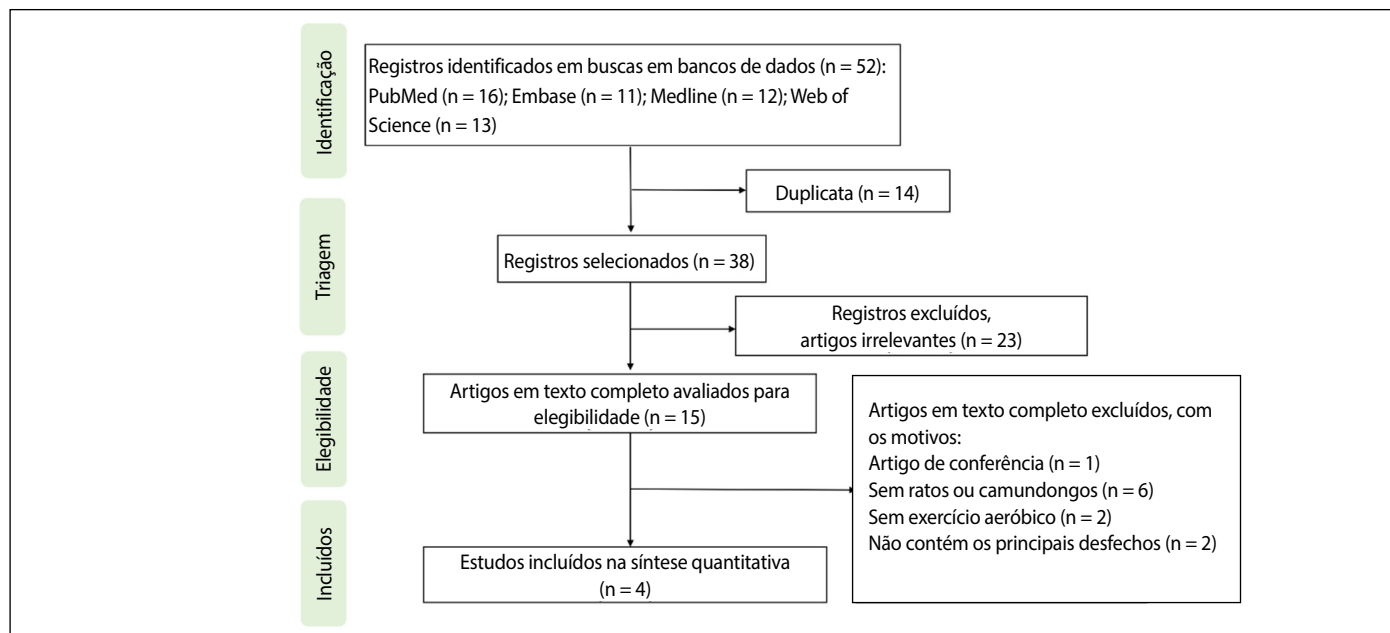


Figura 1. Processo de seleção de estudos elegíveis.

Tabela 1. Características dos estudos com animais incluídos.

Autor, ano de publicação	Animal (tratados/controles), n	Modelo de periodontite	Método de administração	Medidas dos desfechos	Categoria de qualidade (escore)
Andrade et al. ³⁵	Ratos Wistar machos (6/6)	Ligadura colocada ao redor dos primeiros molares inferiores.	Nadar sem carga por 60 min. (7 dias). Nadar com carga de 5% do peso corporal por 60 min./d por 8 semanas (5 dias por semana).	Perda de osso alveolar, expressão de TNFα e IL-10 no tecido gengival.	II (6)
Andrade et al. ³⁶	Ratos Wistar machos (5/5)	Ligadura colocada ao redor dos primeiros molares.	Nadar sem carga por 60 min. (7 dias). Nadar com carga de 5% do peso corporal 60 min./dia durante 8 semanas (5 dias por semana).	Perda de osso alveolar, expressão de TNFα e IL-10 séricos.	II (6)
Bortolini et al. ³⁴	Ratos Wistar machos (6/6)	Ligadura colocada ao redor do primeiro molar direito.	Cada animal nadou 15 min./dia por 3 dias na primeira semana. A seguir, cada animal nadou com aumento gradual do tempo até 60 min./dia por 4 semanas (5 dias por semana).	Perda de osso alveolar.	II (5)
de Souza et al. ³³	Ratos Wistar machos (6/6)	Ligadura colocada ao redor dos primeiros molares.	Exercício em esteira com aumento gradual da velocidade de até aproximadamente 70% da capacidade de velocidade do animal. O exercício durou 8 semanas (5 dias por semana).	Expressão de TNFα e IL-10 séricos.	I (7)

Categoria I: 7 a 10 itens, categoria II: 4 a 6 itens, categoria III: 0 a 3 itens.

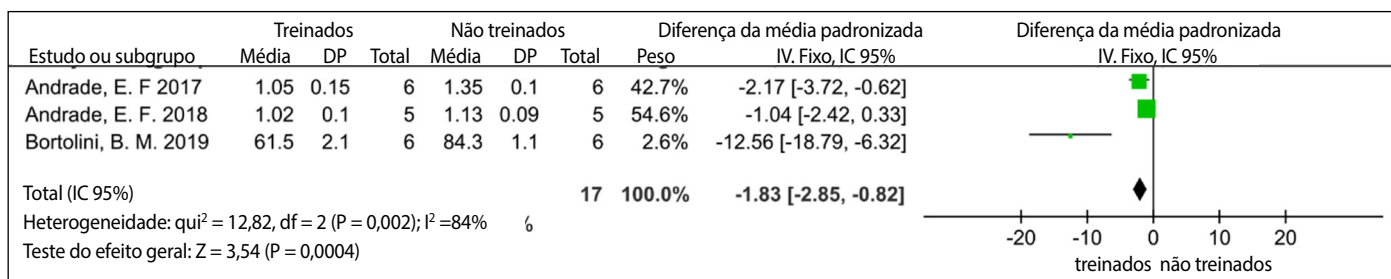


Figura 2. Gráfico em floresta das alterações da perda de osso alveolar.

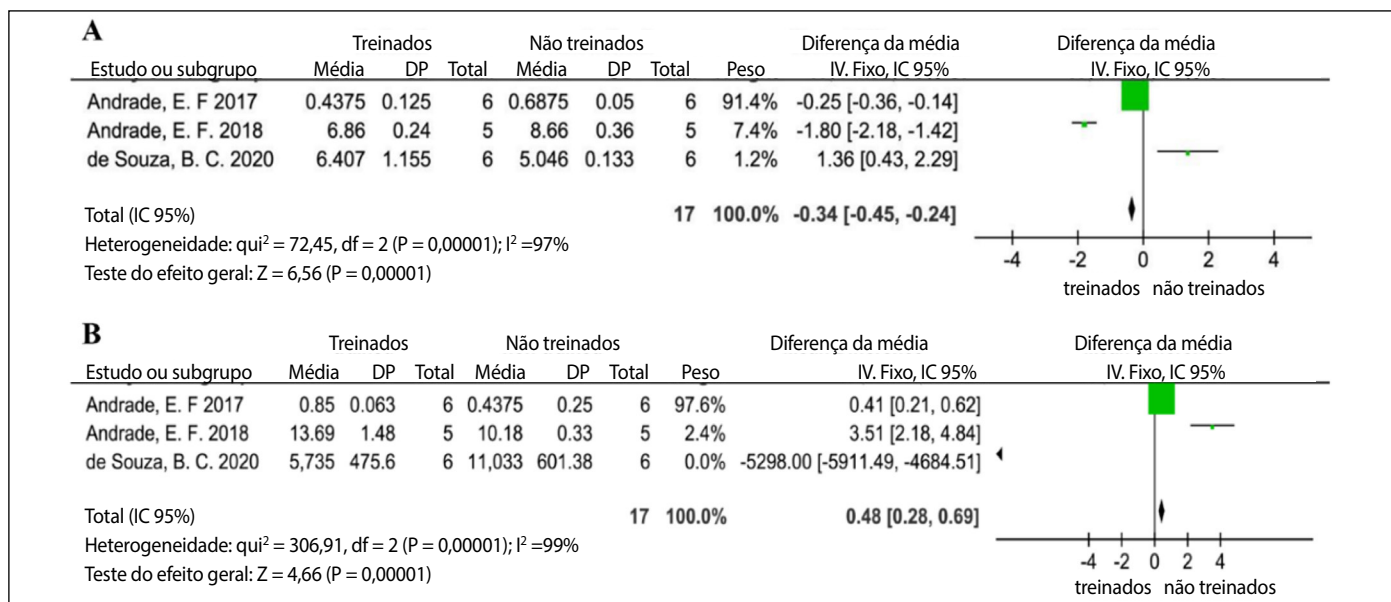


Figura 3. Gráfico em floresta das alterações na expressão de (A) TNFα e (B) IL-10.

(Figura 3B). No entanto, apenas um estudo mostrou que a expressão de IL-10 sérica diminuiu depois da intervenção do exercício, mas esses níveis mantiveram-se elevados no grupo de exercício.³³ Os resultados de TNFα e IL-10 confirmaram o efeito positivo do exercício na DP. Esses resultados indicaram que o exercício atenua a DP aumentando a expressão de um mediador anti-inflamatório e a redução da expressão de mediadores pró-inflamatórios.

Risco de viés

Todos os estudos incluídos foram avaliados de acordo com os critérios relacionados e os resultados da avaliação são mostrados na Tabela 2. Todos os estudos declararam claramente as características basais, alojamento aleatório, exercício aeróbico e espécies animais experimentais. Apenas um estudo relatou dados de desfechos incompletos e o método de randomização de dos animais.³³ Entre os estudos incluídos, três experimentos não eram cegos para o avaliador.³³⁻³⁵ Nenhum estudo relatou claramente o cegamento dos alimentadores ou dos pesquisadores. No entanto, todos os estudos incluídos foram classificados como de baixo risco de viés de acordo com os critérios de avaliação e categoria de qualidade (Tabela 1).^{21,39}

DISCUSSÃO

Esta metanálise é o primeiro estudo a avaliar sistematicamente o efeito do exercício físico sobre a perda de osso alveolar e o perfil inflamatório em modelos de DP em animais. Os resultados mostraram que o exercício físico reduziu a POA na DP. Além disso, a metanálise revelou que o exercício foi uma intervenção eficaz na redução do TNFα pró-inflamatório e no aumento da IL-10 anti-inflamatória. Esses achados indicaram que o exercício é uma modalidade preventiva e terapêutica adequada para melhorar a DP.

Tabela 2. Ferramenta SYRCL para avaliar o risco de viés.

Tipo de viés	Description of domain	Results of assessment
Viés de seleção	Randomização dos animais	Andrade, 2017 (I); Andrade, 2018 (I); Bortolini, 2019 (I); de Souza, 2020 (S)
Viés de seleção	Características basais relevantes nos grupos de intervenção e controle (como sexo, peso, idade, saudável ou não)	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (Y); de Souza, 2020 (Y)
Viés de desempenho	Alojamento aleatório	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (Y); de Souza, 2020 (Y)
Viés de desempenho	Cegamento (alimentadores e pesquisadores)	Andrade, 2017 (U); Andrade, 2018 (U); Bortolini, 2019 (U); de Souza, 2020 (U)
Viés de detecção	Avaliação de resultado randomizado	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (U); Bortolini, 2019 (U); de Souza, 2020 (U)
Viés de detecção	Cegamento (assessores)	Andrade, 2017 (U); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (U); de Souza, 2020 (U)
Viés de atrito	Dados incompletos sobre desfecho	Andrade, 2017 (U); Andrade, 2018 (U); Bortolini, 2019 (U); de Souza, 2020 (Y)
Viés de relato	Relatório seletivo de resultados (perda de osso alveolar, expressão de TNFα e IL-10)	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (Y); de Souza, 2020 (Y)
Outros	Tipos de exercício (exercício aeróbico) e tempo	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (Y); de Souza, 2020 (Y)
Outros	Espécies (ratos e camundongos)	Andrade, 2017 (Y); Andrade, 2018 (Y); Bortolini, 2019 (Y); de Souza, 2020 (Y)

Sim (S) indica baixo risco de viés, Não (N) indica alto risco de viés e (I) risco de viés incerto.

Encontramos reduções significativas da intervenção com exercício para a não intervenção de -1,83 na POA nos grupos treinado e não treinado. Como sabemos, se a POA diminuir, o DP melhorará. Portanto, o exercício pode ser um método eficaz para melhorar a periodontite. A elevação de mediadores pró-inflamatórios em indivíduos com periodontite é um aspecto que contribui para aumentar a POA.⁴⁰ Nossos estudos indicaram que o exercício levou a uma pequena, mas significativa redução no nível sérico de TNF α pró-inflamatório ou no tecido gengival, o que pode ter um efeito positivo na diminuição da POA e na prevenção da DP. Assim como o TNF α , os níveis de outros biomarcadores pró-inflamatórios como IL-6 e IL-1 β também diminuíram após o treinamento físico.⁴¹ Lamentavelmente, apenas um estudo incluído apresentou as alterações de IL-6 e IL-1 β com intervenção do exercício.^{33,35} Assim, esse dado não consta em nosso estudo. Além disso, os achados de um artigo foram incompatíveis com outros ao relatar que não houve diferença significativa do nível sérico de TNF α entre os grupos treinado e não treinado.³³ Isso pode indicar que o TNF α contribui para o processo de regeneração após lesão dos músculos tibial anterior e gastrocnêmio. Mas as células inflamatórias como linfócitos, neutrófilos e monócitos e eosinófilos mudaram nesses músculos.

Como mencionado anteriormente, o aumento de anti-inflamatórios contribui para a preservação óssea. Contudo, a IL-10 é uma citocina produzida por diversas células e apresenta níveis baixos em pacientes com DP.⁴² Em nossos achados, houve aumento significativo de IL-10 sérico ou no tecido gengival dos grupos treinados. Esses resultados foram compatíveis com os de estudos anteriores, que mostraram que o exercício pode causar um aumento do anti-inflamatório IL-10.⁴³ Esses resultados indicaram que o aumento de IL-10 e a redução de TNF α pró-inflamatório cooperaram para melhorar a DP. No entanto, a heterogeneidade da POA e de citocinas inflamatórias entre os estudos incluídos foi grande, o que pode estar relacionado com as diferentes

unidades de medida utilizadas. Trata-se de um problema de medida experimental em diferentes áreas, o que torna essencial usar unidades de medida uniformes e padronizadas globalmente.

Houve problemas metodológicos (por exemplo, randomização, cegamento do avaliador e cegamento dos alimentadores ou pesquisadores) em nossa análise, o que é conhecido por afetar o risco de viés em estudos com animais.²¹ Contudo, o escore de qualidade variou de 5 a 7 (de acordo com a escala de qualidade de 10 itens) na metanálise. Mais estudos de boa qualidade devem ser realizados no futuro. O recrutamento de diferentes espécies animais, incluindo os de grande porte e a aplicação de diferentes tipos de regimes de exercícios são importantes para resultados translacionais.

CONCLUSÕES

Esta metanálise corrobora os efeitos positivos do exercício físico sobre a POA e o perfil inflamatório em modelos de DP em animais. Esses achados indicam que o exercício físico contribui para melhorar a DP através da redução da perda de osso alveolar e do perfil inflamatório, e o exercício moderado pode ser implementado na prática clínica para manter a saúde periodontal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor Janak Lal Pathak por sua assistência linguística durante a preparação deste manuscrito. O trabalho foi apoiado pela Comissão de Saúde da Província de Guangdong, China (A2019250); Departamento de Educação da Província de Guangdong, China (2019KTSCX079).

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo. YY e LY: concepção do estudo, coleta de dados, desenho do estudo e análise estatística e interpretação, e redação da versão preliminar do artigo; JL: coleta de dados e análise estatística; JB: orientação científica quanto ao desenho do estudo. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
2. Nascimento GG, Leite FR, Correa MB, Horta BL, Peres MA, Demarco FF. Relationship between periodontal disease and obesity: the role of life-course events. *Braz Dent J*. 2014;25(2):87-9.
3. Oppermann RV, Haas AN, Rosing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontology* 2000. 2015;67(1):13-33.
4. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-82.
5. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014;64(1):57-80.
6. Panezai J, Ghaffar A, Altamash M, Sundqvist KG, Engstrom PE, Larsson A. Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188945.
7. Potempa J, Mydel P, Koziej J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606-20.
8. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:327.
9. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(6):1738-45.
10. Passos E, Pereira CD, Goncalves IO, Rocha-Rodrigues S, Silva N, Guimarães JT, et al. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2015;123:51-60.
11. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Geerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63(1):174-82.
12. Yang W, Liu L, Wei Y, Fang C, Zhou F, Chen J, et al. Exercise ameliorates the FGF21-adiponectin axis impairment in diet-induced obese mice. *Endocr Connect*. 2019;8(5):596-604.
13. Yang W, Liu L, Wei Y, Fang C, Liu S, Zhou F, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: a plausible role of adropin. *Lab Invest*. 2021;101(3):369-80.
14. Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. *Exerc Immunol Rev*. 1998;4:64-76.
15. Fernandes RA, Ritti-Dias RM, Balagopal PB, Conceição RDO, Santos RD, Cucato GG, et al. Self-initiated physical activity is associated with high sensitivity C-reactive protein: A longitudinal study in 5,030 adults. *Atherosclerosis*. 2018;273:131-5.
16. Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Josphipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):891-8.
17. Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, Al-Omari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. *J Periodontol Res*. 2011;46(1):74-81.
18. Samnieng P, Ueno M, Zaitso T, Shinada K, Wright FA, Kawaguchi Y. The relationship between seven health practices and oral health status in community-dwelling elderly Thai. *Gerodontology*. 2013;30(4):254-61.
19. Mendoza-Núñez VM, Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Betancourt-Rule JM, Ruiz-Ramos M. Tai Chi exercise increases SOD activity and total antioxidant status in saliva and is linked to an improvement of periodontal disease in the elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:603853.
20. Sanders AE, Slade GD, Fitzsimmons TR, Bartold PM. Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36(5):388-95.
21. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:43.
22. Late Breaking Abstracts: - Diabetes Kongress 2017 - 52. Jahrestagung der DDG. Diabetologie und Stoffwechsel. 2017;12(3).
23. Antonova IN. Changes in the masticatory muscles, periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress. *Neurosci Behav Physiol*. 2008;38(9):891-6.
24. Azuma T, Tomofuji T, Endo Y, Tamaki N, Ekuni D, Irie K, et al. Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Arch Oral Biol*. 2011;56(8):768-74.
25. Al-Qareer AH, Afshar MR, Müller HP. A sheep cadaver model for demonstration and training periodontal surgical methods. *Eur J Dent Educ*. 2004;8(2):78-83.
26. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):247-53.

27. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, et al. Correlation between ultrasound-
28. diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Scientific Reports*. 2018;8:749628. Park HS, Nam HS, Seo HS, Hwang SJ. Change of periodontal inflammatory indicators through a 4-week weight control intervention including caloric restriction and exercise training in young Koreans: a pilot study. *BMC Oral Health*. 2015;15:109.
29. Puttaravuttiporn P, Wongsuwanlert M, Charoemratrote C, Lindauer SJ, Leethanakul C. Effect of incisal loading during orthodontic treatment in adults: A randomized control trial. *Angle Orthod*. 2018;88(1):35-44.
30. Brown C. Preventative dental care for dogs in research facilities. *Lab Anim (NY)*. 2011;40(6):184-5.
31. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, et al. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res*. 2006;41(6):527-34.
32. Zhou Q, Leeman SE, Amar S. Signaling mechanisms in the restoration of impaired immune function due to diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(7):2867-72.
33. de Souza BC, Matte BF, Lopes AL, Teixeira BC, Lamers ML. Periodical Disease Impairs Muscle Recovery by Modulating the Recruitment of Leukocytes. *Inflammation*. 2020;43(1):382-91.
34. Bortolini BM, Rodrigues PHD, Brandao LUA, Luize DS, Bertolini GRF, Nassar CA, et al. Bone Tissue Behavior Of Rats With Experimental Periodontitis Subjected To Physical Exercise. *Rev Bras Med Esporte*. 2019;25(2):133-6.
35. Andrade EF, Orlando DR, Gomes JAS, Foureaux RC, Costa RC, Varaschin MS, et al. Exercise attenuates alveolar bone loss and anxiety-like behaviour in rats with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(11):1153-63.
36. Andrade EF, Silva VO, de Moura NO, Foureaux RC, Orlando DR, Moura RF, et al. Physical exercise improves glycemic and inflammatory profile and attenuates progression of periodontitis in diabetic rats (HFD/STZ). *Nutrients*. 2018;10(11):1702.
37. Claudino M, Trombone AP, Cardoso CR, Ferreira Jr SB, Martins Jr WM, Assis GF, et al. The broad effects of the functional IL-10 promoter-592 polymorphism: modulation of IL-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. *J Leukoc Biol*. 2008;84(6):1565-73.
38. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, et al. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *BioMed Res Int*. 2014;2014:284836.
39. Tao GC, Zhang N, Shang ZZ, et al. Interpretation on examples of SYRCLÉ' tool for interviewing risk of bias in animal experimentation. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*. 2019;11(3):292-300.
40. Muluke M, Gold T, Kieffhaber K, Al-Sahlí A, Celenti R, Jiang H, et al. Diet-Induced Obesity and Its Differential Impact on Periodontal Bone Loss. *J Dent Res*. 2016;95(2):223-9.
41. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Mooren FC, FitzGerald LZ, Krüger K, Chehrizi M, et al. Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: Results of a randomized controlled trial. *Cytokine*. 2018;102:18-25.
42. Albuquerque CM, Cortinhas AJ, Morinha FJ, Leitão JC, Viegas CA, Bastos EM. Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(10):9319-29.
43. Sarjan HN, Yajurvedi HN. Duration dependent effect of chronic stress on primary and secondary lymphoid organs and their reversibility in rats. *Immunobiology*. 2019;224(1):133-41.