

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 16/03/2018.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Luiz Guilherme Freitas de Paula

***AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO EXTRATO DE
ÓLEO INSAPONIFICÁVEL DE ABACATE E
SOJA NA OSSEOINTEGRAÇÃO EM RATOS
COM ARTRITE INDUZIDA***

ARARAQUARA

2016



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Luiz Guilherme Freitas de Paula

***AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO
EXTRATO DE ÓLEO INSAPONIFICÁVEL
DE ABACATE E SOJA NA
OSSEOINTEGRAÇÃO EM RATOS COM
ARTRITE INDUZIDA***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia – Área de Implantodontia da
Faculdade de Odontologia de Araraquara,
Universidade Estadual Paulista para o título de
Doutor em Odontologia

Orientador: Prof^a Dr^a Rosemary Adriana Chiérici
Marcantonio

ARARAQUARA

2016

Paula, Luiz Guilherme Freitas de

Avaliação da eficácia do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na osseointegração em ratos com artrite induzida / Luiz Guilherme Freitas de Paula -- Araraquara : [s.n.], 2016.

88 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

1. Fitoterapia 2. Remodelação óssea 3. Osseointegração
4. Implantes dentários I. Título

Luiz Guilherme Freitas de Paula

Avaliação da eficácia do extrato de óleo insaponificável de
abacate e soja na osseointegração em ratos com artrite induzida

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

COMISSÃO JULGADORA

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

2º Examinador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

3º Examinador: Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

4º Examinador: Prof. Dr. Celso Eduardo Sakakura

5º Examinador: Profa. Dra. Thallita Pereira Queiroz

Araraquara, 16 de março de 2016

DADOS CURRICULARES

Luiz Guilherme Freitas de Paula

Nascimento: 22/12/1984 – São José do Rio Preto - SP

Filiação: Luiz Carlos Freitas de Paula e Vera Lúcia Freitas de Paula

2004-2007 Graduação em Odontologia. Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, UNIFEB.

2010-2012 Pós-graduação em Odontologia – Nível Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2012-2016 Pós-graduação em Odontologia – Nível Doutorado

Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Agradecimentos

Aos meus pais, por serem as pessoas mais importantes de minha vida, meu porto seguro, pelo amor incondicional, e por todas as vezes que abriram mão de suas vontades para realizarem os meus sonhos. Esta conquista de hoje também é de vocês.

À Lívia Jacovassi Tavares, por estar ao meu lado nos momentos de alegrias e dificuldades, pelo amor e incentivo pelo meu sucesso. Obrigado por fazer meus dias mais alegres.

À minha irmã, tios, tias e primos; agradeço a torcida e as orações que ajudaram a me manter sereno ao longo desta caminhada.

À Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio, pela disposição e paciência com que orientou meus passos na vida acadêmica; pelos conselhos e imenso carinho durante todos esses anos. Espero não ter decepcionado suas expectativas e ter sido merecedor de sua confiança.

Ao Prof. Dr. Élcio Marcantonio Júnior, por ter me apresentado à Periodontia, por compartilhar seus conhecimentos profissionais, pela oportunidade e confiança depositada em meu trabalho.

Ao grande mestre Prof. Dr. Élcio Marcantonio, por abrir as portas do seu local de trabalho para que eu aprendesse as diversas técnicas cirúrgicas com todo seu talento e perfeição. O Senhor é um exemplo de dedicação, competência, humildade e superação. Minha eterna admiração e gratidão.

Ao Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, pelos bons momentos de convivência; pela colaboração nas horas decisivas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Marcantonio e Prof. Dr. Rodolfo Jorge Boeck Neto, pelos ensinamentos profissionais e de vida; por todo o carinho e bons momentos de convivência.

Às amigas construídas nestes 8 anos de FOAr: Andrés, Rubão, Faeda, Wagner, Humberto, Chaine, Gui, Andressa, Marina, Sabrina, Shellon, Mateus, Rubinho, JP, Molon, Érica, Pedrão, João, Lucão, Nicolau, Jonatas, Verzola, Luana, Frizzera, Tonetto, Pablito, Elton, Piauí, Marcel, Giovana, Fernanda, Suzane, Livia, Brunão, Nader, Maurício, Rafinha, Kahena, Lemão, Lelis e Xuxa.

Aos professores Prof. Dr. Pedro Paulo Chaves de Souza e Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, que contribuíram no exame de qualificação.

À Profa. Dra. Sabrina Garcia de Aquino, colaboração na metodologia de indução de atrite.

Aos alunos de iniciação científica Felipe Eduardo Pinotti e Bruna Biagioni Grecchi, pela colaboração na execução deste trabalho.

Aos funcionários do departamento Isa, Leandro, Cláudia e Suleima pelo convívio tão agradável e disponibilidade em ajudar.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação Alexandre e Cristiano pela atenção e disponibilidade com que me atenderam por tantas vezes que precisei.

Aos funcionários da Biblioteca pela atenção e disponibilidade.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, na pessoa de sua Diretora Prof.^a Dr.^a Andréia Affonso Barretto Montandon e sua Vice-Diretora Prof.^a Dr.^a Elaine Maria Sgavioli Massucato, pelas condições para realização desta pesquisa.

Ao Coordenador e o vice coordenador do curso de Pós-Graduação em Odontologia, Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior e Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli pela dedicação, competência e esforço empreendidos na realização deste curso.

Aos docentes da disciplina de Periodontia: Silvana Regina Perez Orrico, José Eduardo Cezar Sampaio, Adriana Marcantonio, Élcio Marcantonio Júnior, Carlos Rossa Júnior, Joni Augusto Cirelli, Daniela Leal Zandim-Barcelos pelos conhecimentos transmitidos durante o curso de mestrado e doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

À Neodent - por fornecer os implantes para a realização deste trabalho.

De Paula LGF. Avaliação da eficácia do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na osseointegração em ratos com artrite induzida [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016

Resumo

Este estudo avaliou a influência da utilização do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja (ASU) na osseointegração de implantes em animais saudáveis e com artrite. Foram utilizados implantes de titânio com 4 mm de comprimento x 2.2 mm de diâmetro, instalados nas tíbias dos ratos. No estudo 1, trinta ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos: ASU1: administração de ASU a partir de 7 dias antes da colocação do implante; ASU2: administração de ASU começando no dia da colocação do implante, e CTL: administração de solução salina. Em todos os animais, um implante de titânio foi colocado em cada uma das tíbias. Todos os animais receberam ASU ou solução salina por sonda gástrica diariamente durante 60 dias até o sacrifício. Osseointegração foi avaliada por análise de densidade óssea radiográfica; biomecânica; histologia descritiva; imuno-histoquímica para BMP-2, TGF- β 1, e osteocalcina; e avaliação histomorfométrica de contato osso-implante (BIC) e fração de área mineralizada do osso dentro das roscas do implante (BAFO). ASU1 e ASU2 apresentaram maior expressão de BMP-2 e TGF- β 1 em comparação com CTL ($P < 0,05$). Na análise histomorfométrica, os grupos ASU1 e ASU2 apresentaram valores significativamente mais elevados BIC somente na região de osso cortical, quando comparado com o CTL ($P < 0,05$). No estudo 2, 120 animais foram divididos randomicamente em quatro grupos: CTR- Animais saudáveis que ingeriram soro; ASU- Animais saudáveis que ingeriram ASU; ART- Animais com artrite que ingeriram soro; ART/ASU- Animais com artrite que ingeriram ASU. As soluções foram administradas diariamente, por gavagem, iniciando-se 7 dias antes do procedimento cirúrgico até a

conclusão do período experimental (15, 30 e 60 dias após a instalação dos implantes). Foram realizados a análise microtomográfica (avaliação da porcentagem de osso ao redor do implante); análise biomecânica (torque de remoção); e análise histométrica (contato osso implante-%BIC; área de osso entre as roscas-%BAFO), análise imuno-histoquímica e descrição histológica. Nos resultados de microtomografia o grupo ART/ASU apresentou menor densidade de osso na área próxima ao implante que os grupos ASU e ART (15 e 60 dias). Na análise biomecânica a força de contra-torque para remoção dos implantes foi maior no grupo ART/ASU no período de 30 dias. Na histometria foi verificado que o grupo ASU e ART/ASU apresentaram maiores valores de %BIC que o grupo ART no período de 60 dias; o grupo ASU apresentou maior %BIC que o grupo CTR aos 60 dias; e o grupo ART/ASU apresentou maior %BIC que o grupo ART aos 30 dias. A %BAFO foi maior nos animais do grupo ART/ASU em relação aos do grupo ART nos períodos de 30 e 60 dias. Na histologia foi verificado no grupo ASU um tecido ósseo maduro em relação ao grupo CTR; e o grupo ART foi observado um processo de remodelação óssea lento. Na imuno-histoquímica foi verificado uma maior expressão de osteocalcina no grupo CTR e de TGF- β 1 no grupo ASU. O extrato de óleo insaponificável de abacate e soja teve uma influência positiva na osseointegração dos implantes.

Palavras chave: Fitoterapia. Remodelação óssea. Osseointegração. Implantes dentários.

Paula LGF. Effectiveness evaluation of unsaponifiable oil extract of avocado and soy in osseointegration in rats with induced arthritis trial [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia; 2016.

Abstract

This study evaluated the influence of the administration of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on implant osseointegration in healthy and arthritis animals. Titanium implants were used with 4 mm length x 2.2 mm diameter, installed in the tibiae of rats. In study 1, thirty rats were randomly divided into three groups: ASU1: ASU administration from 7 days prior to implant placement; ASU2: ASU administration beginning on the day of implant placement, and CTL: saline solution administration. In all animals a titanium implant was placed in each of the tibia. All animals received ASU or saline by gavage every day for 60 days until the sacrifice. Osseointegration was evaluated by analysis of radiographic and biomechanical bone density; descriptive histology, immunohistochemistry for BMP2, TGF β 1, and osteocalcin, and histomorphometric evaluation ossoimplante contact (BIC) and mineralized area fraction of the bone into the threads of the implant (BBT). ASU1 ASU2 and showed increased expression of TGF- β 1 and BMP-2 compared to CTL (P <0.05). The histomorphometric analysis, ASU1 and ASU2 groups showed significantly higher values BIC only in the cortical bone region, as compared to the CTL (P <0.05). In study 2, 120 animals were randomly divided into four groups: CTR- Healthy animals who consumed saline solution; ASU- Healthy animals that consumed ASU; ART- Animals with arthritis who consumed saline solution; ART/ASU- Animals with arthritis who consumed ASU. The solutions were administered daily by gavage, starting seven days before surgery until completion of the trial period (15, 30 and 60 days after implant placement). It was carried out microtomography analysis (percentage of bone around

the implant); biomechanical analysis (removal torque); and histometric analysis (bone-to-implant contact -%BIC; bone area -%BBT), immunohistochemistry and descriptive histology. The results of microtomography ART/ASU group showed lower % of bone in the area around the implant that ASU and ART groups (15 and 30 days). In biomechanical analysis, force counter-torque for implant removal was higher in the ART / ASU group within 30 days. In histometry it was found that the ASU group and ART / ASU had higher %BIC values that the ART group within 60 days; ASU group had higher %BIC that CTR group at 60 days; and the ART / ASU group had higher %BIC that the ART group at 30 days. The %BBT was higher in animals ART / ASU group in relation to the ART group in periods of 30 and 60 days. In histology was found in the ASU group a mature bone tissue in relation to the CTR group; and the ART group was observed a slow bone remodeling process. In immunohistochemistry it was found a higher osteocalcin expression in the CTR group and TGF- β 1 in the ASU group. The unsaponifiable oil extract of avocado and soy had a positive influence on osseointegration of implants.

Key words: Phytotherapy. Bone remodeling. Osseointegration. Dental implants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 PROPOSIÇÃO	19
3.1 PUBLICAÇÃO 1	20
3.2 PUBLICAÇÃO 2	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
5 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE 1	60
APÊNDICE 2	70
ANEXO	81

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o aparecimento da osseointegração, que estabeleceu a união entre osso e superfície de titânio com os estudos de Bränemark (Bränemark et al.¹², 1969), a utilização de implantes dentais osseointegráveis tem sido amplamente estudada. O conhecimento dos fenômenos biomecânico, o desenvolvimento de novas técnicas e biomateriais tem levado cada vez mais ao sucesso na substituição dos dentes por implantes osseointegráveis (Berglundh et al.⁸, 2002, Passoni et al.³³, 2016).

Estes resultados têm possibilitado a reabilitação protética, criando alternativas para pacientes edentulos totais, parciais e unitários, restabelecendo condições estética, fonética e função (Albrektsson, Lekholm², 1989; Adell¹, 1990).

Embora a alta porcentagem de sucesso quando da utilização desta técnica, condições anatômicas ósseas inadequadas (Misch et al.²⁹, 1998), a topografia e a superfície dos implantes de titânio (Wennerberg et al.³⁸, 1996; Lindhe et al.²⁴, 2005), técnicas cirúrgicas e problemas sistêmicos são considerados fatores de risco para instalação de implantes osseointegrados (Mombelli, Cionca³⁰, 2006; Krennmair et al.²², 2010).

Dentre os fatores sistêmicos destaca-se a artrite reumatoide, que é uma patologia sistêmica, de caráter autoimune e inflamatória crônica, que induz a destruição progressiva e a alteração do metabolismo do tecido ósseo e cartilaginoso presente nas articulações sinoviais (Isaacs²¹, 2010). Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial, associando fatores genéticos e ambientais que levam a uma resposta imune alterada (McInnes, Schett²⁸, 2007). As células da cavidade articular (monócitos, neutrófilos e células T) promovem liberação de diversos mediadores inflamatórios a partir da

interação com células residentes e matriz, com subsequente dano tecidual (Barsante et al.⁶, 2008; Zhang et al.⁴⁰, 2011). Essa doença tem incidência de 1 a 2% da população mundial, causando limitações de movimento e dores que afetam a qualidade de vida de seus portadores (Berthelot, Le Goff.⁷, 2010) e patologias que afetam o tecido ósseo como a osteoporose (Lane et al.²³, 1998; Westhovens, Dequeker³⁷, 2000; Haugeberg et al.¹⁶, 2000).

O número de pessoas diagnosticadas com artrite reumatoide que necessitam de tratamento com implantes osseointegrados cresce proporcionalmente à expectativa de vida (Helmick et al.¹⁸, 2008). Sendo o processo de osseointegração dependente da qualidade do metabolismo ósseo do hospedeiro, autores levantam a hipótese que pacientes com artrite reumatoide apresentariam padrões inferiores de osseointegração (Yokokoji et al.³⁹, 2009; Krennmair et al.²², 2010). Em função deste déficit ósseo, a utilização de medicamentos que visem a melhora do quadro clínico da artrite reumatoide e que também possam modular positivamente o processo de osseointegração tem sido estudado (Oliveira et al.³¹, 2014).

Alguns estudos in vivo avaliaram a osseointegração de implantes de titânio em um modelo experimental de artrite induzida por antígeno (Sennerby, Thomsen³⁶, 1993; Bränemark, Thomsen¹³, 1997). Na avaliação de contato osso-implante, os implantes instalados nos espécimes artríticos tiveram um menor grau de contato osso-implante em relação aos que foram inseridos em animais saudáveis (Sennerby, Thomsen³⁶, 1993). Entretanto, na avaliação de fixação mecânica não encontrou diferença estatística significativa quando comparados ao controle saudável (Bränemark, Thomsen¹³, 1997).

O extrato de óleo insaponificável de abacate e soja (ASU) é um composto extraídos do fruto e das sementes dessas plantas. É indicado no tratamento dos quadros

dolorosos de artrose de quadril e joelho, como coadjuvante do tratamento das periodontites e gengivites (vide bula, Anexo A). Esse medicamento demonstrou reduzir o quadro doloroso que ocorrem na artrite (Christensen et al.¹⁵, 2008; Cameron et al.¹⁴, 2001) levando a melhora na dinâmica de movimentação das articulações (Appelboom et al.⁴, 2001; Maheu et al.²⁶, 2014). Ele age na diminuição em cerca de 50% a atividade da colagenase, impedindo o efeito destrutivo da interleucina-1 β na cartilagem articular, permitindo a restauração da produção normal de colágeno e da malha de tecido conjuntivo (Mauviel et al.²⁷, 1991). Alguns estudos in vitro, pré-clínicos e clínicos têm descrito resultados da utilização do ASU sobre a artrite reumatóide:

Mauviel et al.²⁷ (1991), estudaram o efeito do ASU sobre a atividade colagenolítica em culturas de sinoviócitos de pacientes com artrite reumatóide e condrócitos articular de coelhos tratados com interleucina-1. Os autores observaram que a incubação dos dois tipos de células com o ASU, quando expostos a interleucina-1 (IL-1) impede parcialmente o efeito desta proteína. Estes dados sugerem um potencial papel do medicamento para limitar os efeitos deletérios da IL-1 em doenças osteoarticulares, reduzindo a capacidade desta citocina de estimular a produção de colagenase pelos sinoviócitos e condrócitos.

Em 1998, Henrotin et al.²⁰, investigaram os efeitos de misturas de abacate e soja insaponificáveis em metaloproteinases, citocinas e produção de prostaglandina E₂ por condrócitos articulares humanos. O ASU foi misturado em três concentrações diferentes: 1:2 (1 parte de abacate e 2 partes de soja), 2:1 (2 partes de abacate e 1 parte de soja) ou 1:1 (2 partes de abacate e 2 partes de soja). Os condrócitos foram isolados e cultivados na ausência ou presença de interleucina-1 β (IL-1 β), e testados nas diferentes concentrações. Todas as concentrações do ASU reduziram a produção de estromelina, interleucina-6, interleucina-8 e prostaglandina E₂ nos condrócitos. Estes achados

sugerem um papel potencial do ASU na redução dos efeitos deletérios da IL-1 β sobre a cartilagem.

Andriamanalijaona et al.³ (2006), investigaram o efeito *in vitro* do extrato insaponificável de abacate e soja na expressão do fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- β 1), beta 2 (TGF- β 2) e proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) pelo ligamento periodontal e osso alveolar humano, na presença de proteínas IL-1 β . As células do ligamento periodontal e osso foram incubadas com ASU na presença ou ausência de IL-1 β . O medicamento estimulou a expressão de TGF- β 1, TGF- β 2 e BMP-2, sugerindo que o ASU pode exercer ação preventiva sobre os efeitos deletérios exercidos pela IL-1 β na doença periodontal.

O estudo de Au et al.⁵ (2007), avaliou os efeitos do ASU nos mediadores pró-inflamatórios em condrócitos articulares, monócitos e macrófagos. Os resultados obtidos identificaram que o ASU reduziu a expressão de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , ciclo-oxigenase 2 (COX2) e expressão de óxido nítrico sintase induzida (iNOS) em condrócitos ativados por lipopolissacarídeo (LPS). Estas observações justificam os efeitos anti-inflamatórios do ASU, que diminui a dor em pacientes com osteoartrite.

Os efeitos metabólicos do ASU em condrócitos articulares foram estudados por Lippiello et al.²⁵ (2008). Com o intuito de esclarecer o conteúdo do ASU, amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta pressão e espectrometria de massa. A avaliação da atividade anti-inflamatória do medicamento foi testada em condrócitos bovinos *in vitro*, através da medida de redução da síntese de IL-1, de prostaglandina 2 (PGE2) induzida e metaloproteases (MMP). O ASU foi efetivo na inibição da IL-1 induzida, na atividade da MMP-3 e síntese da PGE2.

Heinecke et al.¹⁷ (2010), avaliaram o efeito anti-inflamatório do ASU e da epigallocatequina galato (EGCG) na expressão da COX-2 e na produção da prostaglandina E₂ (PGE₂) em citocinas ativadas de condrócitos equinos. Os resultados demonstraram que o ASU e a EGCG inibiram a expressão da COX-2 e a produção de PGE₂ em condrócitos ativos.

Pavelka et al.³² (2011), apresentaram um relatório com dados epidemiológicos sobre o impacto da osteoartrite, evidenciando os efeitos da utilização do ASU. Os resultados demonstraram que o medicamento tem ação anti-inflamatória, inibindo mediadores destrutivos (IL-1 e metaloproteinases) e estimula mediadores anabólicos (TGF- β). Relatou a eficácia e segurança do medicamento sendo recomendado especialmente para osteoartrites dolorosas.

Maheu et al.²⁶ (2013), avaliaram a capacidade do ASU em retardar a progressão da osteoartrite do quadril. Pacientes com sintomas de dor há mais de 1 ano e espaço articular do quadril entre 1 e 4 mm em uma radiografia pélvica foram tratados com ASU ou placebo. Após acompanhamento de 3 anos foi observada redução no percentual de progressão da doença no grupo tratado com o medicamento.

O processo de osseointegração ocorre em três estágios básicos (inflamatório, fibroblástico e remodelador). Logo após a instalação do implante tem início a formação do coágulo com grande número de células inflamatórias, que após alguns dias é substituído por tecido de granulação rico em neutrófilos e macrófagos. Neste tecido de granulação, os macrófagos de reparação e as células mesenquimais indiferenciadas iniciam a produção e liberação de fatores de crescimento, que estimulam a formação de tecido conjuntivo provisório rico em fibroblastos, que posteriormente se diferencia em osteóide (osso primário), terminando com a remodelação óssea onde o osso primário é substituído por osso lamelar (Lindhe et al.²⁴, 2005).

Em virtude do medicamento PIASCLEDINE[®] 300 (ASU) estar indicado no tratamento de osteoartrites, que é uma doença imunoinflamatória induzida por citocinas pró-inflamatórias, estudos na área médica têm demonstrado a ação de reparo deste fármaco em tecido conjuntivo (estroma, cartilagem e osso) devido a estímulos na secreção de fatores de crescimento e supressão da secreção de citocinas pró-inflamatórias, supõe-se que esse medicamento pode exercer algum efeito sobre o processo de osseointegração dos implantes dentários.

5 CONCLUSÃO

De acordo com as limitações deste estudo foi possível concluir que extrato de óleo insaponificável de abacate e soja:

- teve uma influência positiva na osseointegração dos implantes.
- teve uma influência positiva na osseointegração dos implantes em animais com artrite induzida.

***REFERÊNCIAS**

1. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark PI, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1990; 5(4): 347-59.
2. Albrektsson T, Lekholm U. Osseointegration: current state of the art. *Dent Clin North Am*. 1989; 33(4): 537-54.
3. Andriamanalijaona R, Benateau H, Barre PE, Boumediene K, Labbe D, Compere JF, et al. Effect of interleukin-1beta on transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein-2 expression in human periodontal ligament and alveolar bone cells in culture: modulation by avocado and soybean unsaponifiables. *J Periodontol*. 2006; 77(7): 1156-66.
4. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30 (4): 242-7.
5. Au RY, Al-Talib TK, Au AY, Phan PV, Frondoza CG. Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF- α , IL- β , COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *OsteoArthritis Cartilage* 2007; 15(11): 1249-55.
6. Barsante MM, Cunha TM, Allegretti M, Cattani F, Policani F, Bizzarri C et al. Blockade of the chemokine receptor CXCR2 ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2008; 153(5): 992–1002.

⁴De acordo com o manual da FOAr/UNESP, adaptadas das normas Vancouver. Disponível no site: <http://www.foar.unesp.br/#!/biblioteca/manual>

7. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. 2010; 77 (6): 537-41. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.015.
8. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(3): 197-212.
9. Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Msika P, Guillou GB, Baudouin C, et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(2): R41.
10. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guilou GB, Pujol JP. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(1): 148-56.
11. Brackertz D, Mitchell GF, Mackay IR. Antigen-induced arthritis in mice. I. Induction of arthritis in various strains of mice. *Arthritis Rheum*. 1977; 20 (3): 841-50.
12. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hasson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prosthesis. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969; 3(2): 81-100.
13. Brånemark R, Thomsen P. Biochemical and morphological studies on osseointegration in immunological arthritis in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1997; 31 (3): 185-95.
14. Cameron J, Banko KM, Pierce WD. Pervasive negative effects of rewards on intrinsic motivation: the myth continues. *Behav Anal*. 2001 Spring; 24 (1): 1-44.

15. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(4): 399-408.
16. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(3): 522-30.
17. Heinecke LF, Grzanna MW, Au AY, Mochal CA, Rashmir-Raven A, Frondoza CG. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in chondrocytes by avocado soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(2): 220-7.
18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Reveille JD; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(1): 15-25. doi: 10.1002/art.23177.
19. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspard JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 1998; 17(1): 31-9.
20. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Guillou GB, Msika P, et al. Avocado/Soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol*. 2003; 30(8): 1825-34.

21. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(8): 605-11.
22. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(10): 928-36. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01606.
23. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998; 102 (8): 1627-33.
24. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Tratamento de periodontia clínica e implantodontia oral. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
25. Lippiello L, Joseph V, Nardo JV, Harlan R, Chiou T. Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(2): 191-7.
26. Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piasclédine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(2): 376-84.
27. Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. Effect of unsaponifiable extracts of avocado and soybean (Piasclédine) on the collagenolytic action of cultures of human rheumatoid synoviocytes and rabbit articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991; 58: 241-5.
28. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(6): 429-42.

29. Misch CE, Hoar JB, Beck G, Hazen R. A bone quality based implant system: a preliminary report of stage I and stage II. *Implant Dent.* 1998; 7(1): 35-42.
30. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17 Suppl 2:97-103.
31. Oliveira GJ, de Paula LG, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Spolidório LC, Marcantonio E Jr, et al. Effect of avocado/soybean unsaponifiables on osseointegration: a proof-of-principle preclinical in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014; 29 (4): 949-57. doi: 10.11607/jomi.3498.
32. Pavelka K. ASU (piasclidine) in treatment of osteoarthritis - New findings about possible effects on structural progression. *Rheumatologia.* 2011; 25: 33-37.
33. Passoni BB, Marques de Castro DS, de Araújo MA, de Araújo CD, Piatelli A, Benfatti CA. Influence of immediate/delayed implant placement and implant platform on the peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res.* 2016. 1-8. doi: 10.1111/clr.12750
34. Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, Lemos HP, Verri WA Jr, Cunha FQ, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain.* 2010; 148(2): 247-56.
35. Queiroz TP, Souza FA, Okamoto R, Margonar R, Pereira-Filho VA, Garcia Júnior IR, et al. Evaluation of immediate bone-cell viability and of drill wear after implant osteotomies: immunohistochemistry and scanning electron microscopy analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(6): 1233-40.
36. Sennerby L, Thomsen P. Tissue response to titanium implants in experimental antigen-induced arthritis. *Biomaterials.* 1993; 14 (6): 413-22.
37. Westhovens R; Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2000; 59(1): 133-8.

38. Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B. Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials*. 1996; 17(1): 15-22.
39. Yokokoji M, Fujimoto T, Ohya M, Ueda M. Dental Implants for an Elderly Patient with Rheumatoid Arthritis taking Long-term Steroids. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 21(3-4): 123-6.
40. Zhang K, Wang S, Malhotra J, Hassler JR, Back SH, Wang G, et al. The unfolded protein response transducer IRE1alpha prevents ER stress-induced hepatic steatosis. *EMBO J*. 2011; 30(7): 1357-75.