

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/09/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA



“Júlio de Mesquita Filho”

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA

*Jackeline do Nascimento Tsurumaki*

**Avaliação do efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na periodontite experimental em ratos com artrite induzida.**

ARARAQUARA

2017



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA



“Júlio de Mesquita Filho”

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA

***Jackeline do Nascimento Tsurumaki***

**Avaliação do efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na periodontite experimental em ratos com artrite induzida.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientador: Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

ARARAQUARA

2017

Tsurumaki, Jackeline do Nascimento

Avaliação do efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na periodontite experimental em ratos com artrite induzida / Jackeline do Nascimento Tsurumaki. -- Araraquara: [s.n.], 2018

84 f. ; 30 cm.

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

Orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Coorientador: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

1. Inflamação 2. Regeneração 3. Periodontite I. Título

***Jackeline do Nascimento Tsurumaki***

**Avaliação do efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na periodontite experimental em ratos com artrite induzida.**

**TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

**Presidente e Orientador:** Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira - UNESP/FOAr

**2° Examinador:** Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli - UNESP/FOAr

**3° Examinador:** Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos - UNESP/ FOAr

**4° Examinador:** Profa. Dra. Sabrina Garcia de Aquino – UFPB – Vídeo Conferência

**5° Examinador:** Prof. Dr. Rafael Silveira Faeda – UNIARA

Araraquara, 27 de setembro de 2017

## **DADOS CURRICULARES**

*Jackeline do Nascimento Tsurumaki*

**NASCIMENTO: 16.03.1984 – Mogi das Cruzes/SP**

**FILIAÇÃO:** Henrique Tsurumaki

Esméria Francisco do Nascimento Tsurumaki

2006 – 2010: Curso de Graduação em Odontologia

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2011 – 2012: Bolsa Técnica FAPESP

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2012 – 2014: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de  
Concentração: Periodontia

Nível: Mestrado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2014 – atual: Curso de Pós – Graduação em Odontologia – Área de  
Concentração: Periodontia

Nível: Doutorado

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

## **DEDICATÓRIA**

Primeiramente dedico este trabalho a **DEUS**, sempre comigo, não deixando eu me abater nem alimentar a idéia de desistir ou do próprio desânimo, me dando força, sabedoria e inteligência na escolha dos meus caminhos, esclarecendo minhas dúvidas e paciência para enfrentar os obstáculos que surgiram durante a realização de mais esse sonho, de mais essa fase em minha vida.

Dedico também a minha **FAMÍLIA**, Henrique (pai), Esméria (mãe), Adelline (irmã) e Francis Henrique (irmão), por estarem ao meu lado em toda a minha vida, mesmo por tudo que passamos e continuamos a passar, sempre me apoiando, dando força, conselhos, incentivando e batalhando juntos no caminhar e desenvolvimento dos meus sonhos, dos meus objetivos, para eu ter mais uma conquista em minha vida. Obrigado por vocês serem o meu alicerce, serem a MINHA VIDA! Amo incondicionalmente!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que estiverão presente em toda essa minha jornada para a realização deste trabalho e conquista deste título.

À Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, na presença de seu Magnífico Reitor Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, na pessoa de sua Diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato e de seu vice-diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos.

Ao Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, representados pela Chefe de Departamento Profa. Dra. Andréa Gonçalves e pela vice-chefe Profa. Dra. Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, coordenado pelo Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, pela oportunidade de ser aluna deste programa.

Especialmente a Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio, por acreditar em mim por todos esses 11 anos dentro da Universidade e de sua própria vida, me adotando como mais uma de suas filhas, super mãezona. Por despertar meu interesse pela carreira acadêmica, por continuar acreditando no meu potencial, dando a chance de trabalharmos juntas e eu aprendendo a admirá-la a cada ano, conquistando novos conhecimentos e novas experiências. Obrigado por ser minha amiga-mãe em tantos momentos da minha vida e por acreditar em mim. Gratidão eterna.

Ao Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, meu padrinho de formatura, por ter me ajudado, incentivado, ensinado e feito a estatística para os resultados deste trabalho, orientação e participação em todo o projeto desde o início, dando suporte, puxão de orelha, palavra amiga, altas risadas e dedicando tempo e atenção para a finalização do mesmo. Só tenho a

agradecer por ter conhecido e ter a amizade de uma pessoa como você, sua garra e determinação só me fazem ter mais orgulho e admirá-lo cada vez mais. Sorte a minha, obrigado por tudo.

Ao Prof. Dr. Luis Guilherme Freitas de Paula por ter participado e ajudado na metodologia do trabalho, passando seus conhecimentos e técnicas para trabalhar com ratos, além de amenizar meu desespero e sentimento de culpa no sacrifício dos mesmos.

A Profa. Dra. Sabrina Garcia de Aquino por transmitir todo seu conhecimento em pesquisas com ratos na indução da artrite experimental e auxiliar nas fases de laboratório e análise dando mais segurança para o desenvolvimento deste projeto.

Aos professores-doutores Joni Augusto Cirelli, José Eduardo Cezar Sampaio, Daniela Leal Zandim-Barcelos e Luis Carlos Spolidório por terem aceitado ser minha banca na qualificação do mestrado e do doutorado, passando conhecimentos, acrescentando idéias e dicas para melhorar este trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Periodontia Claudinha, Isa, Su, Pri, Luana, Leandro, dona Maria pelo auxílio nos laboratórios, nos procedimentos e análises das peças, nos vários momentos de descontração, apoio em várias fases da minha vida, quebra-galhos, nas altas conversas e confissões, organizando materiais, agenda e dando sentido em toda minha correria no dia a dia. Graças a essas pessoas que meus dias se fizeram, melhores e menos tensas. Amizades como a de vocês que vou levar para a vida toda. Fundamental em todos esses anos.

Aos amigos-parceiros de pós-graduação, em especial Sâmara, Paulinha, Fer Florian, Kahena, Mari, Vinis, Laures, Cris Presoto e Bia Panariello por todo companheirismo, troca de ideias e experiências, desesperos, aflições, chás e cafés, variados estágio docência, aulas, apresentações, congressos enfim por todo o caminho da minha vida e da carreira acadêmica. Obrigada pela existência de vocês!

Aos meus familiares e amigos de Araraquara, Jundiaí, Guaratinguetá, São Paulo em presença e distantes que me apoiarão e apoiam a todo o momento, dando força, incentivo e carinho em pensamento, acreditando junto comigo em mais uma grande realização de um sonho, uma grande conquista.

***"Não tenha medo da mudança. Coisas boas se vão para que outras  
melhores possam vir"***  
***Caio Fernando Abreu***

Tsurumaki JN. Avaliação do efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja na periodontite experimental em ratos com artrite induzida. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

## Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja (ASU) sobre a doença periodontal experimental em ratos com artrite induzida por antígenos. A artrite foi induzida através da imunização (duas aplicações subcutâneas - 500µg de mBSA) e dois desafios intra-articulares do antígeno albumina de soro bovino metilada (10µg/cavidade articular - mBSA). No estudo 1 os animais foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de acordo com a condição sistêmica: CTR (controle- solução salina), ART (artrite-solução salina), ART/ASU. No dia da remoção das ligaduras os animais receberam a administração do ASU e da solução salina de forma diária por gavagem até o dia da eutanásia dos animais, que ocorreu nos períodos de 7, 15 e 30 dias após a remoção das ligaduras (n=5 animais/grupo). No estudo 2, os animais foram randomicamente distribuídos em 4 grupos de acordo com o tipo de tratamento e a condição sistêmica dos animais: CTR: Animais saudáveis em que foi administrado solução salina; ASU: Animais sem artrite em que foram administrados o ASU; ART/ASU: Animais com artrite induzida em que foi administrado o ASU; ART: Animais com artrite induzida em que foi administrado o solução salina. A periodontite e a artrite foram induzidas da mesma forma que no estudo 1. A periodontite foi tratada no dia da remoção das ligaduras por meio da raspagem com instrumentos manuais. A solução salina e o ASU foram administrados diariamente por gavagem até a eutanásia dos animais que ocorreu nos períodos de 7, 15 e 30 dias após o procedimento de raspagem (n=5 animais/grupo). Em ambos os estudos foram realizados a quantificação da reabsorção óssea pela análise microtomográfica, a análise da composição do infiltrado inflamatório por esterometria dos cortes histológicos e a quantificação da expressão das proteínas fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) e receptor ativador do fator nuclear κB/ligante (RANKL) por imunohistoquímica. No estudo 1 foi verificado que o grupo ART/ASU e CTR apresentaram menores reabsorções ósseas, maiores quantidades de fibroblastos e menores quantidades de células inflamatórias que o grupo ART (7 dias). Além disso, o grupo CTR apresentou menores números de células TRAP positivas e o grupo ART/ASU menor expressão de RANKL que o

grupo ART (7 dias). No estudo 2, O grupo ART apresentou maiores reabsorções ósseas, menores quantidades de fibroblastos e maiores quantidades de células inflamatórias do que todos os outros grupos. Adicionalmente, o grupo ART apresentou maior expressão de TRAP e de RANKL em relação aos grupos de animais saudáveis. O uso da ASU reduziu a reabsorção óssea e o processo inflamatório associado a periodontite induzida por ligaduras e melhorou o padrão de cicatrização após tratamento da periodontite experimental especialmente nos animais submetidos à indução de artrite.

**Palavras-chave:** Regeneração. Inflamação. Periodontite.

Tsurumaki JN. Effect of the avocado/soybean unsaponifiables on the experimental periodontitis in rats with induced arthritis. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2017.

## **ABSTRACT**

The objective of this study was to evaluate the effect of the avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on experimental periodontal disease in rats with antigen - induced arthritis. Arthritis was induced by immunization (two subcutaneous applications - 500 µg mBSA) and two intra-articular challenges with methylated bovine serum albumin antigen (10 µg / joint cavity - mBSA). In study 1, the animals were randomly assigned to 3 groups according to the systemic condition: CTR (control-saline solution), ART (arthritis-saline solution), ART / ASU. At the day of the ligature removal, the ASU and saline were administrated daily by gavage until the euthanasia day of the animals, which occurred at 7, 15 and 30 days after ligature removal (n = 5 animals / group). In the study 2, the animals were randomly distributed into 4 groups according to the type of treatment and the systemic condition of the animals: CTR: Healthy animals in which saline was administered; ASU: Healthy animals in which the ASU was administered; ART / ASU: Animals with induced arthritis in which ASU was administered; ART: Animals with induced arthritis in which saline solution was administered. Periodontitis and arthritis were induced in the same manner as in study 1. Periodontitis was treated on the day of ligature removal by scaling with hand instruments. Saline and ASU were administered daily by gavage until euthanasia of the animals occurred at 7, 15 and 30 days after the scraping procedure (n = 5 animals / group). In both studies, the quantification of bone resorption by microtomographic analysis, the analysis of the composition of the inflammatory infiltrate by stereometry of the histological sections and the quantification of the expression of tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) proteins and nuclear factor activating receptor κB / ligand (RANKL) by immunohistochemistry was performed. In the study 1, the ART / ASU and CTR groups showed lower bone resorptions, larger amounts of fibroblasts and smaller amounts of inflammatory cells than the ART group (7 days). In addition, the CTR group had lower numbers of TRAP positive cells and the ART / ASU group had a lower RANKL expression than the ART group (7 days). In the study 2, the ART group had higher bone resorptions, smaller amounts of fibroblasts and larger amounts of

inflammatory cells than all the other groups. In addition, the ART group presented greater expression of TRAP and RANKL in relation to the groups of healthy animals. The use of ASU reduced bone resorption and the inflammatory process associated with ligature-induced periodontitis and improved the healing pattern after treatment of experimental periodontitis especially in animals submitted to arthritis induction.

**Key-Words:** Regeneration. Inflammation. Periodontitis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>3 PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>75</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma doença crônica, infecciosa, que é induzida pelo desequilíbrio entre a microbiota do biofilme oral e a resposta do hospedeiro, afetando os tecidos de suporte em torno dos dentes<sup>24</sup>. Ela está associada com diferentes espécies de bactérias, principalmente anaeróbias gram-negativas que estão envolvidas na perda progressiva de suporte alveolar<sup>40</sup>. A resposta do hospedeiro possui um papel fundamental na patogênese da DP, pois os danos teciduais ocorrem através da produção exarcebada da resposta inflamatória a partir da ativação de células do sistema imunológico<sup>52,54</sup>. Neste processo encontram-se envolvidos mediadores inflamatórios, tais como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2), que são produzidos por fibroblastos, monócitos e macrófagos ativados nos sítios doentes e que podem resultar na osteoclastogênese<sup>19,24,52</sup>.

Já a artrite (ART) é uma doença sistêmica comum, de caráter autoimune e inflamatório crônico, que afeta cerca de 1 a 2% da população, sobretudo mulheres de meia idade<sup>5,17,38</sup>. Essa patologia tem como sítio de predileção as articulações sinoviais e tem como principais características alterações na cartilagem articular, reabsorção óssea e indução de inflamação com fibrose de ligamentos, tendões, meniscos e cápsulas articulares. Todas as articulações podem ser afetadas, mas as mais comumente envolvidas são os joelhos, as mãos e os quadris<sup>16</sup>. Suas ações degenerativas estão ligadas a diversos eventos bioquímicos incluindo alta produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  que estimulam a degradação da matriz da cartilagem como também pela redução da produção de colágeno tipo II e

proteoglicanos<sup>4,10</sup>. Também está relacionada com a violação da auto-tolerância e destruição de tecido ósseo articular mediante a presença intensa dessas citocinas pró-inflamatórias que estão ativas no sinóvio articular<sup>8,36,38</sup>. Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial englobando fatores genéticos e ambientais que levam a uma resposta imune alterada. Especificamente monócitos, células T e neutrófilos são encontrados nas cavidades articulares, promovendo a liberação de diversos mediadores inflamatórios em conjunto com células residentes resultando nos danos teciduais<sup>6</sup>.

A periodontite e a ART compartilham semelhantes mecanismos de destruição óssea e alguns fatores de risco já que ambas as doenças apresentam um componente inflamatório crônico que ativam o sistema imunológico do hospedeiro, na qual a evolução e degradação óssea de ambas as doenças ocorre pelo desequilíbrio da resposta do hospedeiro<sup>5,12,52,54</sup>. Estudos realizados para confirmar a associação entre a DP e a ART relatam que pacientes com ART possuem uma maior probabilidade de desenvolver DP, aumentando seus índices de severidade, como perda de inserção, placa visível, sangramento a sondagem, profundidade de sondagem e níveis mais elevados de inflamação periodontal comparados a indivíduos saudáveis<sup>41,42,52,54</sup>.

Baseado na teoria de modulação do hospedeiro é possível utilizar medicamentos imunomoduladores como adjuntos a raspagem e alisamento radicular (RAR), que é considerada padrão ouro para o tratamento da periodontite<sup>30</sup>. Dentre os medicamentos propostos para o tratamento periodontal os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) seletivos<sup>58</sup> ou não seletivos para a ciclooxigenase-2 (COX-2)<sup>57</sup>, bifosfonatos<sup>34</sup> e as doxiciclinas<sup>20</sup>, já foram testados e apresentaram resultados animadores. Entretanto, os moduladores da resposta do hospedeiro têm

demonstrado apenas atuar no bloqueio da reabsorção óssea e têm demonstrado induzir efeitos colaterais (eg. Problemas gastrointestinais; osteonecrose) o que tem desencorajado o seu uso no tratamento periodontal<sup>16,29</sup>.

Como a ART e a DP compartilham mecanismos de destruição de tecido ósseo, os agentes anti-artríticos podem ser boas opções para o tratamento adjunto das periodontites. Entretanto, a maioria dos agentes tradicionalmente utilizados para o tratamento da ART não são curativos e não conseguem reverter o processo de degradação, amenizando apenas os sintomas clínicos, dor e a qualidade de vida<sup>16</sup>. Como alternativa a esses medicamentos, tem sido proposta a utilização do extrato de óleo insaponificável de abacate (*Persea gratissima*) e soja (*Glycine max*) – ASU (ANEXO A), cujo um dos seus principais componentes são os fitoesteróis, substância que possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas<sup>25</sup>, estimula a síntese de colágeno e agrecan e inibe a expressão de citocinas inflamatórias tais como IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  e PGE2<sup>9,25,26</sup>. Recentemente, foi demonstrado em estudos pré-clínicos que a aplicação do ASU promove redução da destruição óssea em modelos de periodontite experimental<sup>45</sup>, e o aumento na osseointegração na tíbia de animais saudáveis<sup>18</sup> e com artrite induzida<sup>48</sup>, e que esses efeitos foram associados a redução da expressão de marcadores de destruição óssea<sup>45,46</sup> e aumento da expressão de marcadores de formação de tecido ósseo<sup>18,45,46</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do extrato de óleo insaponificável de abacate e soja – ASU sobre a doença periodontal experimental em ratos com artrite induzida por antígenos.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1) A administração do ASU melhora o reparo ósseo alveolar em modelo de periodontite experimental aplicada em ratos com artrite induzida.
- 2) A administração do ASU promoveu uma melhora no reparo periodontal após tratamento da periodontite por ligadura em animais com artrite induzida por antígeno.

## REFERÊNCIAS\*

- 1) Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13(3): 134-7.
- 2) 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.
- 3) Appelboom T, Schermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables. *Scand J Rheumatol*. 2001; 30(4): 242-7.
- 4) Au RY, Al-Talib TK, Au AY, Phan PV, Frondoza CG. Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthr Cartil*. 2007; 15(11): 1249-55.
- 5) Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Meurman JH, et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open*. 2017; 7(1):e011916.
- 6) Barsante MM, Cunha TM, Allegretti M, Cattani F, Policani F, Bizarri C, et al. Blockade of the chemokine receptor CXCR2 ameliorates adjuvante-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(5): 992-1002.
- 7) Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol*. 2005; 76(11): 2066-74.
- 8) Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of *Porphyromonas gingivalis* induced inflammation on development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(5): 405–11.

---

\* De acordo com o manual da FOAr/UNESP, adaptadas das normas Vancouver. Disponível no site: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

- 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, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(1): 148-56.
- 11) Cake MA, Read RA, Guillou B, Ghosh P. Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthr Cartil.* 2000; 8(6): 404-11.
- 12) Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, Teixeira AL. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol.* 2017; 57(3): 238-44.
- 13) Catunda IS, Vasconcelos BC, Andrade ES, Costa DF. Clinical effects of na avocado-soybean unsaponifiable extract on arthralgia and osteoarthritis of the temporomandibular joint: preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45(8): 1015-22.
- 14) Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5): 963-70.
- 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) Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of osteoarthritis with Avocado/Soybean unsaponifiables. *Cartilage.* 2015; 6(1): 30-44.

- 17) Culshaw S, McInnes IB, Liew FY: What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol.* 2011; 38(11): 106–13.
- 18) de 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.
- 19) Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, et al. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol.* 2003; 74(2): 196-201.
- 20) Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004; 75(1): 106-15.
- 21) Garcia VG, Gualberto Júnior EC, Fernandes LA, Bosco AF, Hitomi Nagata MJ, Casatti CA, et al. Adjunctive antimicrobial photodynamic treatment of experimentally induced periodontitis in rats with ovariectomy. *J Periodontol.* 2013; 84(4): 556-65.
- 22) Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs RANKL and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol.* 2006; 21(1): 12-20.
- 23) Głuszko P, Stasiak M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment. *Reumatologia.* 2016; 54(5): 217-26.
- 24) Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profile in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(12): 1046-52.
- 25) Goudarzi R, Taylor JF, Yazdi PG, Pedersen BA. Effects of Arthrocen, an avocado/soy unsaponifiables agent, on inflammatory mediators and gene expression in human chondrocytes. *FEBS Open Bio.* 2017; 7(2): 187-94.

- 26) 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.
- 27) Henrotin YE, Deberg MA, Crielaard JM, Piccardi N, Msika P, Sanchez C. Avocado/Soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol*. 2006; 33(8): 1668-78.
- 28) Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2004; 75(1): 37-43.
- 29) Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006; 40: 144-63.
- 30) Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2007; 43: 294-315.
- 31) Koenders MI, Lubberts E, Van de Loo FA, Oppers-Walgreen B, Van den Bersselaar L, Helsen MM, et al. Interleukin-17 acts independently of TNF-alpha under arthritic conditions. *J Immunol*. 2006; 176(10): 6262-9.
- 32) Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999; 103(9): 1345-52.
- 33) Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL, Gogly B, Dridi M, Piccardi N, et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP- 1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol*. 2001; 72(12): 1685-94.
- 34) Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*. 2005; 76(7): 1113-22.

- 35) Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(1): 50-8.
- 36) Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses.* 2009; 72(6): 732-5.
- 37) Lippiello L, Nardo JV, Harlan R, Chiou T. Metabolic effects of avocado/soybean unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(2): 191-7.
- 38) Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine.* 2008; 41(2): 84-91.
- 39) Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(2): 376-84.
- 40) Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(12): 1004–10.
- 41) Mercado F, Marshal R, Klestov A, Bartold P. A relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Periodontol.* 2001; 72(6): 779–87.
- 42) Mirrieles J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(12): 1068–74.
- 43) Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(5): 453–6.
- 44) Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84: 74–84.
- 45) Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. Effect of avocado/soybean unsaponifiables on ligature-induced bone loss

- and bone repair after ligature removal in rats. *J Periodontal Res.* 2016; 51(3): 332-41.
- 46)Oliveira GJ, Paula LG, Souza JA, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Marcantonio RA. Effects of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on the treatment of ligature-induced periodontitis in rats. *Braz Oral Res.* 2017; 31: 28.
- 47)Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009 ; 80(4): 535-40.
- 48)Paula LG. Effect of the avocado/soybean unsaponifiables (ASU) on osseointegration in rats with experimental arthritis. In: 33<sup>o</sup> Sociedade Brasileira Pesquisa em Odontologia; 2016 set; Campinas, SP. Campinas: SBPqO; 2016.
- 49)Pinho M de N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J.* 2009; 20(5): 355-64.
- 50)Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, Lemos HP, Verri Jr WA, Cunha FQ, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain.* 2010; 148(2): 247-56.
- 51)Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79(6): 979-86.
- 52)Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13(10): 606-20.
- 53)Sacre SM, Andreakos E, Kiriakidis S, Amjadi P, Lundberg A, Giddins G, et al. The Toll-like receptor adaptor proteins MyD88 and Mal TIRAP contribute to the inflammatory and destructive processes in a human model of rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 2007; 170(2): 518-25.
- 54)Silvestre-Rangil J, Bagán L, Silvestre FJ, Martinez-Herrera M, Bagán J. Periodontal, salivary and IL-6 status in rheumatoid arthritis patients. A cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(5):e595-e600.
- 55)Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, Van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *J Anaerobe.* 2011; 17(4): 196-200.

- 56) Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(4): 369-74.
- 57) Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol.* 1989; 60(9): 485-90.
- 58) Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79(1): 104-13.