



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE E A
REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS**

Trabalho submetido por
Joana Sofia Félix Borges
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE E A REABILITAÇÃO COM IMPLANTES DENTÁRIOS

Trabalho submetido por
Joana Sofia Félix Borges
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. José Manuel Feliz

outubro de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha avó Ilda, fonte de amor incondicional, carinho e compreensão, que infelizmente já não se encontra entre nós. Deus a tenha no Céu e no descanso eterno.

« A imaginação é mais importante do que o conhecimento. O conhecimento é limitado. A imaginação envolve o Mundo. »

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Orientador Prof. Dr. José Manuel Feliz, pela ajuda profissional, simpatia e disponibilidade, durante a realização desta Tese de Mestrado.

Agradeço ao corpo de docentes que tornou possível estudar na Egas Moniz e tornar-me Médica Dentista.

Agradeço ao IUEM pela oportunidade de ser aluna nesta Instituição, caracterizada pela excelência, rigor e inovação no ensino, que me possibilitou ser cada vez melhor profissional.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, pelo apoio e amor incondicional, por sempre me apoiarem, me aceitarem como sou, e acreditarem em mim e nas minhas capacidades. Sem eles, não teria sido possível eu hoje ser uma Médica Dentista.

Para sempre me recordarei da box, primeiramente 17, e mais tarde 54, e dos meus colegas, João e Gonçalo. Recordarei as infindas horas passadas na Clínica Universitária, na sala de estudo e biblioteca a estudar e a fazer trabalhos, e nos almoços.

Agradeço aos meus amigos e amigas que fiz ao longo do meu percurso académico na Egas Moniz, por todos os bons momentos vividos e risadas partilhadas.

RESUMO

A Artrite Reumatóide é uma doença autoimune inflamatória, de natureza complexa, e apresenta manifestações como dor, edema, osteoartroses, sinovite crônica e rigidez articular, podendo mesmo levar a danos severos nas articulações, causando incapacidade funcional e morbidade.

Os medicamentos utilizados no tratamento e gestão dos sintomas da artrite reumatóide são AINES (anti-inflamatórios não esteroides), glicocorticóides, e DMARDS (“disease-modifying antirheumatic drugs”, em inglês). Os últimos medicamentos mencionados, os DMARDS, são agentes imunossupressores e imunomoduladores, atuando, mesmo em doses pequenas, como inibidores potentes da proliferação de osteoblastos e metabolismo mitocondrial *in vitro*, o que resulta em possíveis efeitos negativos na regeneração óssea e na osteointegração de implantes dentários.

Existem alguns efeitos dos AINES, glicocorticóides, e DMARDS na osteointegração descritos na literatura, mas pouco se sabe ainda sobre os seus mecanismos em concreto.

O objetivo deste trabalho é atualizar o conhecimento no que concerne aos desafios da reabilitação com implantes dentários em pacientes com Artrite Reumatóide, de forma a possibilitar aos profissionais de saúde gerir os seus efeitos adversos a curto e a longo prazo, as possíveis contra-indicações, e adequar as doses dos medicamentos, garantindo assim, a prevenção, o diagnóstico e a gestão dos possíveis efeitos negativos.

Foi realizada uma revisão da literatura científica, com o recurso à pesquisa de fontes obtidas nas bases de dados PubMed, Medline, B-on, LILACS, SciELO, e Google Scholar, através de palavras-chave mencionadas em baixo. Foi dada preferência aos artigos que estejam completos.

Palavras-chave: artrite reumatóide, reabilitação, implantes dentários, osteointegração

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune inflammatory disease, complex in its nature, and has manifestations like pain, edema, osteoarthritis, chronic synovitis, and joint stiffness, and can lead to severe joint damage, causing loss of function, functional incapacitation, and morbidity.

The medications used in the treatment and management of symptoms caused by rheumatoid arthritis are NSAIDs (“nonsteroidal anti-inflammatory drugs”), glucocorticoids, and DMARDs (“disease-modifying antirheumatic drugs”). DMARDs are immunosuppressant and immunomodulator agents, operating, even in small doses, as potent inhibitors of osteoblastic proliferation and *in vitro* mitochondrial metabolism, which results in possible negative effects on bone regeneration and osseointegration of dental implants.

There are some effects of NSAIDs, glucocorticoids, and DMARDs in osseointegration, described in the literature, but there is still little knowledge about its mechanisms.

The objective of this work is to update the knowledge regarding the challenges of rehabilitation with dental implants in patients with Rheumatoid Arthritis, and thus making it possible for health professionals to manage its adverse effects in short and long-term, its possible complications, and establish the adequate doses, thus assuring the prevention, diagnosis and management of its possible negative effects.

A review of the scientific literature was performed, by researching the databases of PubMed, Medline, B-on, LILACS, SciELO, and Scholar Google, using the keywords listed below. It was given preference to complete scientific articles.

Keywords: rheumatoid arthritis, rehabilitation, dental implants, osseointegration

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune, de naturaleza compleja, y presenta manifestaciones como dolor, edema, osteoartritis, sinovitis crónica y rigidez articular, que puede llegar incluso a provocar daños severos en las articulaciones, provocando pérdida de función, incapacidad funcional y morbosidad.

Los medicamentos que se utilizan para tratar y controlar los síntomas de la artritis reumatoide son los AINES (antiinflamatorios no esteroides), los glucocorticoides y los DMARDS (“disease-modifying antirheumatic drugs”, en inglés). Los últimos fármacos mencionados, los DMARDS, son agentes inmunosupresores e inmunomoduladores, actuando, incluso en pequeñas dosis, como potentes inhibidores de la proliferación de osteoblastos y del metabolismo mitocondrial *in vitro*, lo que se traduce en posibles efectos negativos sobre la regeneración ósea y la osteointegración de los implantes dentales.

Existen algunos efectos de los AINES, glucocorticoides, y DMARDs sobre la osteointegración descritos en la literatura, pero aún se sabe poco sobre sus mecanismos específicos.

El objetivo de este trabajo es actualizar el conocimiento sobre los desafíos de la rehabilitación con implantes dentales en pacientes con Artritis Reumatoide, con el fin de que los profesionales de la salud puedan manejar sus efectos adversos a corto y largo plazo, las posibles contraindicaciones, y adaptar las dosis de los medicamentos, asegurando así, la prevención, diagnóstico y el manejo de posibles efectos negativos.

Se realizó una revisión de la literatura científica, mediante la búsqueda de fuentes obtenidas en las bases de datos PubMed, Medline, B-on, LILACS, SciELO y Google Scholar, utilizando las palabras clave que se mencionan abajo. Se dio preferencia a los artículos completos.

Palabras clave: artritis reumatoide, rehabilitación, implantes dentales, osteointegración.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	21
II. DESENVOLVIMENTO	23
1. Artrite Reumatóide - Definição e prevalência	23
1.1. Manifestações clínicas articulares	23
1.2. Manifestações clínicas extra-articulares	26
1.3. Epidemiologia, Patologia, Patogénese, e outras desordens associadas.. 29	
1.4. Diagnóstico da Artrite Reumatóide	32
1.4.1. Exame físico	33
1.4.2. Exames laboratoriais	33
1.4.2.1. Fator Reumatóide	34
1.4.2.2. Anticorpo Anti-péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP)	35
1.4.2.3. Anticorpos Antinucleares (ANA)	36
1.4.2.4. Taxa de Sedimentação Eritrocitária (ESR)	36
1.4.2.5. Proteína C Reativa (CRP)	37
1.4.3. Exames complementares radiográficos	37
1.5. Tratamento da Artrite Reumatóide	39
1.6. Medicação para a Artrite Reumatóide	39
1.6.1. AINES	40
1.6.2. Glicocorticóides	42
1.6.3. DMARDS	43
2. Implantes dentários	47
2.1. Composição do osso	48
2.1.1. Tipos de osso	49
2.1.2. Osteoblastos	49
2.1.3. Osteoclastos	50
2.2. Interface osso-implante dentário	50

2.3. Osteointegração	51
2.3.1. Influência dos AINES na osteointegração.....	52
2.3.1.1. Estudos em animais.....	52
2.3.1.2. Estudos em seres humanos	55
2.3.2. Influência dos glicocorticóides na osteointegração	56
2.3.2.1. Estudos em animais.....	56
2.3.2.2. Estudos em seres humanos	58
2.3.3. Influência dos DMARDS na osteointegração	58
2.3.3.1. Estudos em animais.....	59
2.3.3.2. Estudos em seres humanos	59
III. CONCLUSÃO.....	63
IV. BIBLIOGRAFIA	65
V. ANEXOS.....

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Articulação da mão na artrite reumatóide – Fonte: https://smart.servier.com/smart_image/arthritis/	25
Figura 2 - Articulação inflamada na artrite reumatóide – Fonte: https://smart.servier.com/smart_image/arthritis-3/	30
Figura 3 - Patologia da Artrite Reumatóide	32
Figura 4 - Mecanismo de ação simplificado dos AINES	41
Figura 5 - Mecanismo de ação simplificado dos glucocorticóides.....	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios revistos de 1987 para a Classificação da Artrite Reumatóide (Formato tradicional) – Adaptado com permissão (Arnett et al., 1988)	24
Tabela 2 - Sistemas de órgãos envolvidos nas manifestações extra-articulares da Artrite Reumatóide – Adaptado de Al-Ghamdi & Attar, 2009; Das & Padhan, 2017; Marcucci et al., 2018; Tehlirian & Bathon, 2008; Thakur & Padhan, 2019; Turesson et al., 1999	26
Tabela 3 – DMARDs sintéticos e biológicos	47

LISTA DE SIGLAS

AINES – Anti-inflamatórios Não Esteróides

Anti-CCP – Anticorpo antipeptido citrulinado

B-On – Biblioteca do conhecimento online

dL – Decilitro, é uma unidade de volume, e representa a décima parte de um litro (L)

DMARDs - “*Disease-modifying antirheumatic drugs*”, isto é, medicamentos modificadores do curso da doença reumatóide

DNA – Ácido desoxirribonucleico (“*Deoxyribonucleic acid*”, em inglês)

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática (“*Enzyme-linked immunosorbent assay*”, na língua inglesa)

g – Gramas, é uma unidade de massa, sendo que 1 grama equivalente a 0,001 quilogramas (kg)

HLA-DR1 – Antígeno leucocitário humano - isótipo DR1

HLA-DR4 - Antígeno leucocitário humano - isótipo DR4

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL – Interleucina

JAK – “*Janus kinase*” em inglês

Kg – Quilogramas, é uma unidade de massa, sendo que 1 kg equivale a 1000 gramas (g)

L – Litro, é uma unidade de volume

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

M-CSF – Fator estimulador de macrófagos

MEDLINE – “*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*” (sigla em

inglês)

MHC - Complexo Major de Histocompatibilidade, em português, ou “*Major Histocompatibility Complex*” em inglês.

mL – Mililitros, é uma unidade de volume, e representa a milésima parte de um litro (L)

OPG – Osteoprotegerina

PUBMED - Public Medline

RANK – Recetor ativador do fator nuclear ligando kB (NF-kB); recetor para o ligando RANK (RANKL)

RANKL – Ativador do receptor do ligante k-B do fator nuclear, ou “*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*” em inglês. É também denominado por “*Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11*” ou Membro 11 da Superfamília do ligante do fator de necrose tumoral (TNFSF11)

RANKL-RANKL – Ligações RANKL com RANKL

RF - “*Rheumatoid Factor*”, isto é, Fator Reumatóide

SciELO – “*Scientific Electronic Library Online*” (sigla em inglês)

SNC – Sistema Nervoso Central

TGF- β – Fator de crescimento transformante beta (“*Transforming growth factor beta*”, em inglês)

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa em português, ou “*Tumour Necrosis Factor alpha*” em inglês

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (“*Vascular endothelial growth factor*” em inglês)

γ - Letra do alfabeto grego (gama)

α - Letra do alfabeto grego (alfa)

GLOSSÁRIO

Agente teratogénico – Define-se como qualquer substância, organismo, ou agente físico que durante a gravidez pode ser responsável por causar malformações no feto ou embrião

Alopecia – Doença que envolve perda de cabelo, é sinónimo de calvície

Aminoácido – É a unidade que forma as moléculas de maior tamanho, as proteínas

Anemia megaloblástica – É um tipo de anemia caracterizada pela presença de glóbulos vermelhos de tamanho superior ao normal, e tem como causa uma deficiência de vitamina B12 e/ou deficiência de ácido fólico (vitamina B9)

Angiogénese – Formação de novos vasos sanguíneos

Anticorpo – É uma molécula produzida pelo organismo para responder a antígenos específicos, e faz parte do sistema imunitário

Antígeno – É uma substância estranha ao corpo do organismo, que leva a uma reação do hospedeiro, e a consequente formação de anticorpos específicos

Arginina – É um dos aminoácidos não essenciais, aqueles que o corpo humano consegue sintetizar

Artrodese – É uma cirurgia que consiste na fusão de duas ou mais vértebras da coluna

Bradycardia – Diminuição do ritmo ou frequência cardíaca, para valores inferiores a sessenta batimentos por minuto

Bursite – É uma inflamação dolorosa na bursa (bolsa pequena cheia de líquido sinovial presente em algumas articulações, com a função de proteger as articulações)

C1 - É a primeira vértebra cervical, denominada de Atlas. Juntamente com a vértebra C2, forma a articulação atlantoaxial, necessária para o movimento da cabeça, através da sua flexão e extensão.

C2 - É a segunda vértebra cervical, denominada de Axis. Juntamente com a vértebra C1, forma a articulação atlantoaxial, necessária para o movimento da cabeça, através

da sua flexão e extensão.

CD4⁺ T-helper cells - São também conhecidas por células T, e pertencem à classe dos leucócitos, tendo um papel importante no sistema imunitário. Estão presentes em patologias autoimunes e inflamatórias, nomeadamente em pacientes com Artrite Reumatóide.

Citopenia – É a redução no número de um determinado grupo de células sanguíneas

Citoplasma – É uma parte da célula, onde ocorrem reações químicas, necessárias à sobrevivência da célula, e do indivíduo

Desmielinização – Perda de mielina, que vai afetar a condução de sinais elétricos no organismo

DNA – É denominado de ácido desoxirribonucleico, composto por duas moléculas em hélice enroladas. Contém a informação necessária para cada ser vivo, sendo único por cada organismo.

Doença pulmonária obstrutiva crónica – É uma doença caracterizada pela obstrução/bloqueio da passagem de ar pelos pulmões, devido a estreitamento, que limita o fluxo de ar, e torna difícil o processo de respiração

Ecoico – Referente a ecogenicidade, que significa, a facilidade que os ultrassons passam através das estruturas do corpo. Algo hipoeico/anecoico, é algo de baixa densidade como líquidos ou gordura, e algo hipereicoico é algo de densidade elevada como ossos e calcificações.

ELISA – O teste ELISA, ou ensaio de imunoabsorção enzimática, é um teste que permite detetar anticorpos específicos, usado no diagnóstico de várias doenças. Neste teste, é usada uma microplaca com vários poços.

Esplenomegalia – Aumento do tamanho do órgão baço, que pode ser causado por diversas patologias, e necessita de tratamento médico.

Google Scholar – É o Google académico, uma plataforma digital de pesquisa, que permite o acesso a literatura científica

Hepatotoxicidade – Tóxico para o fígado

Hiperlipidemia – Aumento da concentração de lípidos ou gorduras (colesterol) no

sangue

Hipertrofia – Desenvolvimento excessivo de um órgão ou de uma parte de um órgão, que aumenta de volume, sem aumento do número de células (diferente de hiperplasia)

Imunoglobulina – É uma proteína presente no organismo, responsável por protegê-lo contra ameaças externas, e faz parte do sistema imunitário

JAK – É uma cinase que faz parte da família de tirosina quinases intracelulares, que traduzem sinais citocina-mediados, através da via JAK-STAT. Esta família inclui os membros JAK-1, JAK-2, JAK-3, e TYK-2.

Leucócito – É o nome dado aos glóbulos brancos. Existem vários tipos de leucócitos especializados em funções distintas no organismo humano. Os leucócitos protegem o corpo humano contra invasão de bactérias, fungos, vírus e parasitas, fazendo parte da Imunidade.

Lúpus eritematoso sistêmico – É uma doença autoimune, sendo o tipo mais comum de lúpus. Tem a sigla SLE (“*Systemic lupus erythematosus*” em inglês). Nas doenças autoimunes, o sistema imune “ataca” os próprios tecidos do corpo do indivíduo, causando inflamação generalizada e dano tecidual nos órgãos afetados.

Melanoma – É um tipo de cancro de pele, agressivo, que evolui a partir de melanócitos

Mielossupressão – Representa uma diminuição da atividade da medula óssea, que tem como consequência um número diminuído de leucócitos, hemácias, e trombócitos

Miopatia – Patologia que afeta os músculos

Modificação Pós-Tradução – São mudanças pelas quais as proteínas passam após a sua síntese. Podem ser responsáveis por criar aminoácidos novos, que não se incluem, e que podem ser de interesse na Biomedicina. Estas modificações pós-tradução podem ocorrer por fosforilação, glicosilação, ubiquitinação, nitrosilação, metilação, acetilação, lipidação e proteólise.

Monócito – É um tipo de leucócito (ou glóbulo branco), que possuem um núcleo em forma de rim, cromatina clara, e grânulações pouco visíveis no citoplasma

Mucosite – É uma inflamação nas mucosas, em particular na parte interna da boca e garganta

Nefrotoxicidade – Agente ou substância tóxica para os rins

Neuropatia – Patologia que afeta os nervos, particularmente os nervos periféricos

Neutrófilo – São o tipo de leucócito (ou glóbulo branco) mais abundante no corpo humano (60% a 70% dos leucócitos). O seu núcleo é caracteristicamente com multilobos

Núcleo – É uma parte da célula, onde está armazenada a informação genética do indivíduo

Oligospermia – É uma contagem de espermatozoides inferior ao normal, presentes no esperma ou sémen.

Osso cortical – É um tipo de osso compacto, que compõe a camada exterior (mais rígida) do osso

Osso esponjoso – É um tipo de osso mais leve, trabecular, que compõe a camada interna do osso, que vai estar revestida pelo osso cortical

Osteoblastos – São células que integram a matriz óssea, envolvidas na formação do osso

Osteoclastos – São células multinucleadas que integram a matriz óssea, envolvidas na reabsorção do osso

Pirimidina – Fazem parte da constituição do DNA e RNA, e são bases azotadas constituídas por um único anel de carbono e azoto. No grupo das pirimidinas, incluem-se a citosina, timina e uracilo.

Prognóstico – É o parecer do médico acerca da evolução da doença, e resposta esperada ao tratamento

Psoríase – É uma doença crónica autoimune, que afeta a pele, podendo surgir placas de cor avermelhada cobertas por escamas

RANKL – É o recetor para o ligando RANKL, e faz parte da via sinalizadora RANKL/RANKL/OPG, que regula a diferenciação e ativação de osteoclastos. Está associado à remodelação e ao reparo ósseo, função imune celular, desenvolvimento

de nodos linfáticos, regulação térmica, e desenvolvimento das glândulas mamárias.

RANKL-RANKL – As ligações RANKL-RANKL regulam a formação e ativação de osteoclastos, na modelação óssea normal, e também numa variedade de condições patológicas caracterizadas por aumento do turnover ósseo.

Reação infusional – É uma reação adversa que se manifesta durante a infusão de fármacos, não tóxicos. É completamente diferente das reações de hipersensibilidade

Recetor chamariz – É também denominado de “*decoy receptor*”

Ressonância magnética – É um tipo de exame imagiológico, utilizando para isso ondas de radiofrequência aliadas a um campo magnético, para produzir imagens detalhadas

Retinopatia – É uma doença que inclui danos na retina do olho, que ocorrem num período de tempo curto ou mais prolongado, podendo haver perda parcial ou completa da visão. A retina é a porção interna e posterior do olho que contém células sensíveis à luz, que desencadeiam impulsos nervosos que vão do nervo ótico (par craniano II) ao cérebro, formando uma imagem visual.

Sinovectomia – É um procedimento cirúrgico no qual é feita a remoção de tecido sinovial que envolve a articulação

TGF- β – É a sigla usada para Fator de crescimento transformante beta (“*Transforming growth factor beta*” em inglês), e está envolvido nos processos de inflamação crónica do organismo.

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa em português, ou “*Tumour Necrosis Factor alpha*” em inglês. É uma citocina inflamatória produzida por macrófagos/monócitos, durante processos de inflamação aguda, e é responsável por um conjunto diverso de eventos celulares, que levam à necrose ou apoptose. Tem relevância na resistência a infeções, cancro, e à morte de células tumorais. Apresenta uma ação pro-inflamatória.

Torque – É a resistência do osso durante a colocação ou remoção do implante dentário, podendo dividir-se em torque de e torque de. Deve ser cuidadosamente monitorizado ao longo do tratamento, pois os seus valores podem indicar um sucesso ou insucesso dos implantes dentários.

Tradução – É um processo que consiste em “descodificar” um mRNA e deste modo produzir um polipéptido formado por vários aminoácidos. Este mecanismo envolve unir aminoácidos segundo a sequência de codões de mRNA. Esta sequência de mRNA é uma tradução da informação genética contida no DNA.

Trombócito – É também chamado de plaqueta. Forma trombos, e permite estancar hemorragias

Turnover ósseo – É o equilíbrio existente entre formação e reabsorção óssea

Ultrassonografia – É um exame imagiológico, que permite visualizar e diagnosticar órgãos ou tecidos do corpo.

Vértebra Cervical – No corpo humano, existem sete vértebras cervicais, denominadas de C1 a C7. Têm como função, possibilitar a mobilidade e estabilidade da cabeça, e ligam-se às vértebras torácicas (um total de , numeradas de T1 a T).

I. INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide é uma doença autoimune e inflamatória que afeta entre 0.3% a 1% da população mundial, sendo mais comum nos países industrializados (World Health Organization, 2021). Em Portugal, afeta cerca de 0.8% a 1.5% da população, sendo de, aproximadamente, 1.1% nas mulheres e 0.3% nos homens (ReumaCensus, 2013; Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

A Artrite Reumatóide é uma doença autoimune e inflamatória complexa com características específicas. É responsável por dor, edema, osteoartroses, sinovite crónica, e rigidez excessiva nas articulações, podendo causar danos severos articulares, podendo mesmo levar a danos severos nas articulações, causando incapacidade funcional e morbidade.

A Artrite Reumatóide é uma doença para toda a vida, e os sintomas podem melhorar ou agravar com o tempo. (Goeldner et al., 2011; Javed & Romanos, 2018; Koopman & Moreland, 2005; O'Dell et al., 2013; Tehlirian & Bathon, 2008; Weisman, 2011).

Para tratar a doença e aliviar os sintomas, os pacientes encontram-se, muitas vezes, medicados com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), glicocorticóides em doses baixas ou intra-articular, e/ou drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs, “*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*” em inglês) (Abbasi et al., 2019; D. M. Lee & Weinblatt, 2001).

A Artrite Reumatóide afeta, principalmente, indivíduos na faixa etária dos 65 anos ou mais (Berlinberg et al., 2017; Kobak & Bes, 2018). E estes pacientes idosos têm uma maior prevalência de perda dentária e edentulismo (Maia et al., 2020).

Os implantes dentários são um tratamento eficaz para o edentulismo (Costa, 2018; Jivraj et al., 2006). Contudo, a medicação tomada pelos pacientes com Artrite Reumatóide vai influenciar negativamente a osteointegração dos implantes dentários, e possivelmente, piorar o seu prognóstico.

O presente trabalho tem como objetivo abordar, primeiramente, as definições e sintomas da Artrite Reumatóide, dos medicamentos que tratam a doença, da osteointegração e dos implantes dentários. De seguida, analisar a influência desses fármacos sobre a osteointegração, a taxa de sucesso e prognóstico da reabilitação com implantes dentários. Por fim, discutir que medidas podem ser tomadas pelos profissionais de saúde, com a colaboração dos pacientes, para diminuir os efeitos adversos e aumentar a taxa de sucesso a longo prazo da reabilitação com implantes dentários.

Para realização desta Monografia, foi efetuada uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, Medline, B-On, LILACS, SciELO, e Google Scholar.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Artrite Reumatóide - Definição e prevalência

A Artrite Reumatóide tem origem na palavra “Reumatismo” (do latim “*rheumatismus*” e do grego antigo “*ῥευματισμός*” (pronunciado “*rheumatismós*”, que significa humor ou reuma (pus do corpo), que mais tarde veio a ser associado com a patologia musculoesquelética (Online Etymology Dictionary, 2021; Wiktionary, 2020). Por sua vez, a palavra Artrite tem origem no grego antigo “*ἀρθρίτις*” (pronunciado “*arthrítis*”, que significa inflamação ou doença das articulações), sendo “*ἄρθρον*” (“*árthron*”) a palavra grega para articulação (Wiktionary, 2021).

A prevalência da Artrite Reumatóide (AR) é cerca de 1% a 2% na população geral, de 0.5% a 1% na Europa e na América do Norte, e aumenta abruptamente até 5% em mulheres com mais de 70 anos. As mulheres são 2.5 vezes mais afetadas por Artrite Reumatóide do que os homens (Symmons et al., 1994; Tehlirian & Bathon, 2008; Waldburger & Firestein, 2008). A Artrite Reumatóide tem uma distribuição mundial, contudo, os países da Ásia, nomeadamente a China e o Japão são menos afetados (incidência de 0.2% a 0.3%). Por outro lado, algumas populações de indígenas nativos americanos apresentam uma prevalência marcadamente alta de Artrite Reumatóide (mais de 5%), possivelmente associado a fatores genéticos (Waldburger & Firestein, 2008).

1.1. Manifestações clínicas articulares

Na sua maioria, o surgimento dos sintomas da Artrite Reumatóide consiste em dor nas articulações, e edema que pode durar semanas a meses (Jacoby et al., 1973).

Os sintomas da Artrite Reumatóide incluem rigidez matinal, dor nas articulações, dor e limitação no movimento, edema, rubor, calor, deformações articulares, artrite em três ou mais áreas articulares, artrite nas mãos, artrite simétrica, perda de função, nódulos reumatóides, fator reumatóide (RF) presente no soro sanguíneo, e alterações visíveis radiograficamente (Jacoby et al., 1973; O’Dell, 2005; Tehlirian & Bathon, 2008).

Tabela 1 - Critérios revistos de 1987 para a Classificação da Artrite Reumatóide (Formato tradicional) – Adaptado com permissão (Arnett et al., 1988)

Critérios	Definição
Rigidez matinal	Rigidez matinal nas articulações e na sua periferia, com duração de pelo menos uma hora antes de melhorar
Artrite em três ou mais articulações	Pelo menos três áreas articulares simultaneamente têm edema de tecidos moles ou fluido (não apenas crescimento ósseo excessivo) observado por um profissional de saúde. As catorze áreas possíveis são direita e esquerda PIP, MCP, pulsos, cotovelos, joelhos, tornozelos, e MTP
Artrite nas articulações das mãos	Pelo menos uma área com edema (como definido acima) num pulso, ou articulações MCP ou PIP
Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definido no ponto 2) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral de PIPs, MCPs, ou MTPs é aceitável sem haver absoluta simetria)
Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos, sobre proeminências ósseas, ou superfícies extensoras, ou em regiões justarticulares, observados por um profissional de saúde
Fator reumatóide presente no soro	Existência de quantidades anormais de fator reumatóide no soro, detetado através de qualquer método no qual foi positivo em <5% de sujeitos do grupo de controle

Alterações visíveis nas radiografias	Alterações radiográficas típicas de Artrite Reumatóide nas radiografias posteroanteriores da mão e do pulso, que têm de incluir erosões ou descalcificações ósseas localizadas nas articulações envolvidas ou adjacentes (as mudanças da osteoartrite por si só não importam)
--------------------------------------	---

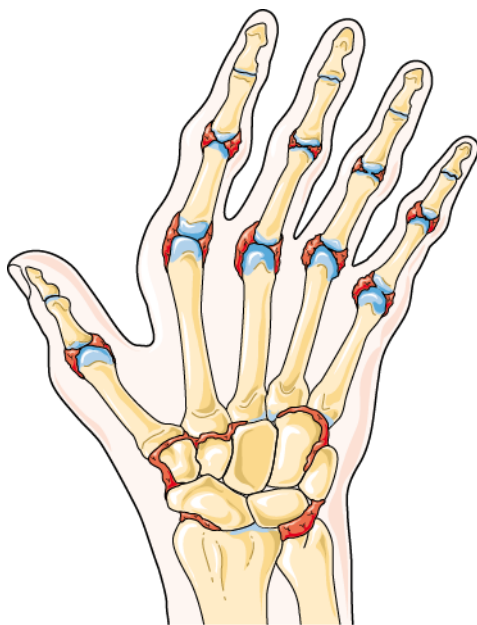


Figura 1 - Articulação da mão na artrite reumatóide – Fonte: https://smart.servier.com/smart_image/arthritis/

Existem três tipos de cartilagem, fibrosa, fibrocartilaginosa, e sinovial. A Artrite Reumatóide é uma patologia articular de natureza periférica, que afeta a cartilagem sinovial, as amplas diartroses, afetando a articulação atlantoaxial (C1 e C2), as articulações costovertebrais, a articulação temporomandibular, e afeta também as articulações de pequeno tamanho, que são, principalmente, as articulações MCP (articulação metacarpofalangeana), PIP (articulação interfalangeana proximal) e MTP (articulação metatarsofalangeana). A afetação da articulação atlantoaxial em pacientes com Artrite Reumatóide pode levar a uma subluxação da coluna cervical, que causa sintomas como dores de cabeça na região occipital, dores e limitação de movimento do pescoço (Tehirian & Bathon, 2008).

1.2. Manifestações clínicas extra-articulares

Przepiera-Będzak *et al.* (2016) realizou um estudo em 2016, no qual concluiu, e aprofundou a noção já mais ou menos conhecida, de que as citocinas inflamatórias, responsáveis pelos sintomas e doença da Artrite Reumatóide, não ficam circunscritas apenas às articulações, e progressivamente atingem a circulação sanguínea, sendo dispersas pelo organismo do indivíduo, onde vão afetar vários sistemas de órgãos, causando manifestações extra-articulares da Artrite Reumatóide.

Em quase 50% dos pacientes com Artrite Reumatóide verifica-se a presença de manifestações extra-articulares, durante o decurso da doença, que podem variar em termos de duração e severidade (Tehlirian & Bathon, 2008; Turesson *et al.*, 2003).

Num estudo feito no Hospital Universitário King Abdulaziz, na Arábia Saudita, Al-Ghamdi *et al.* (2009) verificou que a taxa de manifestações extra-articulares em pacientes com Artrite Reumatóide era de 70%, dos quais 75% eram mulheres e 25% homens, e 3% de todos os pacientes com Artrite Reumatóide eram fumadores. Este estudo sugere que a prevalência de manifestações extra-articulares seja muito superior àquilo que se pensava.

Thakur *et al.* (2019) avaliou o impacto que as manifestações extra-articulares têm em pacientes com Artrite Reumatóide e, tal como no estudo levado a cabo por Al-Ghamdi *et al.* (2009), a manifestação extra-articular mais comum foi a anemia (50% dos pacientes).

Tabela 2 -Sistemas de órgãos envolvidos nas manifestações extra-articulares da Artrite Reumatóide
– Adaptado de Al-Ghamdi & Attar, 2009; Das & Padhan, 2017; Marcucci *et al.*, 2018; Tehlirian & Bathon, 2008; Thakur & Padhan, 2019; Turesson *et al.*, 1999.

Sistema de órgãos afetado	Descrição detalhada
Hematológico	Anemia, anemia por deficiência de ferro, anemia normocrômica normocítica, trombocitose, trombocitopenia, leucopenia, Síndrome do linfócito granular grande

Cardíaco	Pericardite, efusão pericardial, miocardite, endocardite, arterite coronária (aortite), arritmias, enfarte do miocárdio, doença valvular cardíaca
Vascular	Aterosclerose, vasculite sistémica e de pequenos vasos
Pulmonar	Doença pulmonar intersticial, hemorragia alveolar difusa, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP), nódulos reumatóides pulmonares, doença das pequenas vias aéreas, Síndrome de Caplan
Ósseo	Alterações osteoporóticas,
Tendões e ligamentos	Rutura de tendões e ligamentos
Muscular	Miosite inflamatória, atrofia muscular
Renal	Amiloidose de deposição, glomerulonefrite, nefrite intersticial
Linfático	Linfadenopatia
Cutâneo	Nódulos reumatóides, fenómeno de Raynaud, petéquia, púrpura, úlceras cutâneas periféricas, vasculites cutâneas, dermatoses neutrofilicas, lesões isquémicas focais nos dedos, pioderma gangrenosa, eritema palmar, vasculite leucoplástica
Sistema Nervoso Periférico	Neuropatia sensorial periférica
Sistema Nervoso Central	Mononeurite multiplexo, vasculite do SNC, neuropatia por aprisionamento, mielopatia cervical causada por subluxação da espinha cervical, convulsões, estado de confusão, hemiparesia

Gastrointestinal	Inflamação dos pequenos vasos intestinais, vasculite e amiloidose, intestino isquémico, dor abdominal, náuseas, diarreia, malabsorção
Hepático	Aumento da fosfatase alcalina no soro, e aumento dos níveis de gama-glutamil transaminases, esplenomegália
Oftalmológico	Queratite ulcerativa periférica, esclerite, escleromalácia, episclerite, uveíte, vasculite retinal, Síndrome secundário de Sjögren, Síndrome de Sicca (queratoconjuntivite)
Síndrome de Felty	Esplenomegalia granular trombocitopenia

As manifestações extra-articulares mais comuns são a anemia (61% dos pacientes com Artrite Reumatóide), anemia por deficiência de ferro (87% dos pacientes anémicos), anemia normocrômica normocítica (13%), trombocitose (16%), problemas respiratórios (10%) principalmente sob a forma de doença pulmonar intersticial e pleurite (7%). Com menos frequência, temos manifestações extra-articulares tais como, leucopénia (5%), aumento dos nódulos linfáticos (4%), síndrome do túnel cárpico e nódulos reumáticos (3%), síndrome de Sjögren e úlceras nas pernas (2%), vasculite (2%), síndrome de Felty (1%), e infusão pericardial (1%) (Al-Ghamdi & Attar, 2009).

A mortalidade em pacientes com manifestações extra-articulares é superior à dos pacientes com Artrite Reumatóide que não apresentam manifestações extra-articulares. Num estudo que teve lugar no Hospital Universitário de Malmö, na Suécia, Turesson *et al.* (1999) calculou matematicamente e concluiu que a mortalidade era superior em paciente com Artrite Reumatóide e com manifestações extra-articulares comparativamente a pacientes com Artrite Reumatóide e sem manifestações extra-articulares, sendo de 1 morte/4.3 pessoas de risco e 1 morte/11.4 pessoas de risco, respetivamente. Segundo o estudo de Al-Ghadim *et al.* (2009), a mortalidade foi de 16% nos pacientes com Artrite Reumatóide e que apresentavam manifestações extra-articulares.

1.3. Epidemiologia, Patologia, Patogênese, e outras desordens associadas

Numa articulação saudável, existe osso coberto por cartilagem articular, que é constituída por tecido conjuntivo, protegendo o osso. Algumas articulações são classificadas como articulações sinoviais (exemplo, a dos joelhos), nas quais os ossos são ligados por uma cápsula articular fibrosa contínua com o periósteo. A cápsula articular fibrosa é revestida pela membrana sinovial, que contém vasos sanguíneos e linfáticos, e células que produzem fluido sinovial e removem resíduos. O fluido sinovial é de consistência viscosa e atua como um lubrificante da articulação. A cartilagem articular e a membrana sinovial em conjunto formam a parte interna do espaço articular (Waldburger & Firestein, 2008).

Zeidler *et al.* (1998) comprovou no seu estudo a noção de que a Artrite Reumatóide causa alterações, muitas das vezes, irreversíveis nas articulações, ao alterar a sua estrutura e estado sadio, e consequentemente, prejudica a sua funcionalidade, levando ao surgimento de incapacidades e morbidades.

De salientar, a existência de HLA (Antigénio humano leucocitário, ou “*Human Leukocytic Antigen*” em inglês) que está presente na superfície dos leucócitos, sendo a versão humana do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC, ou “*Major Histocompatibility Complex*” na língua inglesa). O MHC divide-se em três Classes, I, II, e III. A Classe I é composta por HLA-A, HLA-B, HLA-C, e interage com linfócitos T (células T CD8⁺ citotóxicas, e células T supressoras). A Classe II agrega o HLA-D e os seus subtipos, interage com linfócitos T (células T-helper CD4⁺). Adicionalmente, na Classe II incluem-se antígenos, tais como HLA-DP, HLA-DQ, e HLA-DR (HLA-DR1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5). Na Classe III incluem-se citocinas e proteínas de complemento (Goldberg & Rizzo, 2015; Waldburger & Firestein, 2008).

A Artrite Reumatóide é uma doença sistémica inflamatória e autoimune, que resulta da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais. Os fatores genéticos consistem em genes de suscetibilidade, o HLA-DR1 e o HLA-DR4 (Classe II do MHC), cuja associação com a Artrite Reumatóide foi primeiramente proposta por Gregersen *et al.* (1987) e mais tarde comprovada por vários outros estudos, nomeadamente por Balsa *et al.* (2010).

Por outro lado, os fatores ambientais (nomeadamente, o fumo de tabaco) podem causar modificações nos anticorpos IgG e, por citrulinação, no colagénio tipo II e na vimentina. A citrulinação consiste na substituição do aminoácido arginina por uma

citrulina. Tal facto, associado aos genes de suscetibilidade (HLA-DR1 e HLA-DR4), “confunde” as células imunes que deixam de conseguir reconhecer os auto-antígenos. Os antígenos são levados por “*antigen-presenting cells*” para os nódulos linfáticos, levando à ativação de células “CD4 T-helper”. As células “CD4 T-helper” estimulam as células B circundantes para que estas proliferem e se diferenciem em células plasmáticas, estas últimas produzem auto-anticorpos específicos contra estes antígenos (Choy et al., 1992; Kapitány et al., 2005; Mathsson et al., 2008; Roland et al., 2008; Waldburger & Firestein, 2008).

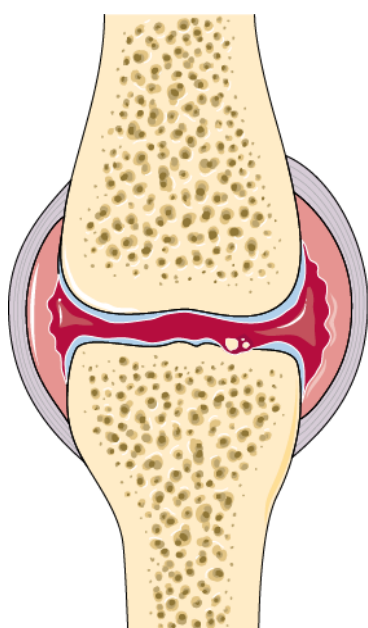


Figura 2 - Articulação inflamada na artrite reumatóide – Fonte: https://smart.servier.com/smart_image/arthritis-3/

Na Artrite Reumatóide, as células “CD4⁺ T-helper” e os auto-anticorpos entram na corrente sanguínea e atingem as articulações. Nas articulações, as células “CD4⁺ T-helper” secretam citocinas (interferão γ , IL-2, e IL-4) para recrutar mais células inflamatórias (tais como, macrófagos) para o espaço articular (Chemin et al., 2019; Mateen et al., 2017; Zhang et al., 2008).

Os macrófagos também produzem citocinas inflamatórias (TNF- α - fator de necrose tumoral alfa, ou “*Tumour necrosis factor alpha*” em inglês; IL-1 - interleucina-1; IL-6 - interleucina-6) que, juntamente com as citocinas das células CD4⁺ (interferão γ e interferão-17), estimulam a proliferação de células sinoviais. O aumento em número de células sinoviais e células imunes criam um “pannus”, que é uma membrana sinovial

inchada e espessa com granulação ou tecido de cicatrização, constituído por fibroblastos, miofibroblastos e células inflamatórias. Com o passar do tempo, o “pannus” pode danificar a cartilagem entre outros tecidos moles, e erodir o osso (Waldburger & Firestein, 2008).

Adicionalmente, células sinoviais ativadas secretam proteases, que fazem o “breakdown” de proteínas (colagénio e proteoglicanos) presentes na cartilagem hialina articular. Esta cartilagem funciona como uma barreira protetora, e sem ela, os ossos passam a estar expostos, e a ter contacto direto, podendo levar progressivamente a danos ósseos (Waldburger & Firestein, 2008).

Por outro lado, as citocinas inflamatórias aumentam as proteínas existentes na superfície das células T, aumentando a sua capacidade de ligar o RANKL (Ativador do recetor do ligante kappa-B do fator nuclear, ou “*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*” em inglês), possibilitando um acréscimo na quantidade de ligações RANKL-RANKL, facilitando a reabsorção óssea pelos osteoclastos (Waldburger & Firestein, 2008).

A IL-6 estimula a secreção de proteína C reativa (CRP ou “*C-Reactive Protein*”) pelo fígado, que é um reagente de fase aguda (APR “*Acute phase reactant*”) considerado um marcador de inflamação (Oliver & St. Clair, 2008; Waldburger & Firestein, 2008).

Com o progredir da patologia, os anticorpos entram no espaço articular, e ligam-se aos seus locais-alvo, formando complexos imunes, que se acumulam no líquido sinovial. Esses complexos imunes ativam o sistema complemento, que consiste numa família de mais de 20 proteínas que funcionam como uma cascata enzimática, e promovem inflamação articular e lesão tecidual quando em excesso (Mathsson et al., 2006; Waldburger & Firestein, 2008).

Na Artrite Reumatóide, estão presentes fatores como VEGF, IL-8, angiopietina-1, que estimulam a formação de vasos sanguíneos. Deste modo, a inflamação crónica causa angiogénese (formação de novos vasos sanguíneos) ao redor das articulações, levando à chegada de mais células inflamatórias ao local, funcionando como um círculo vicioso, contribuindo para o agravamento progressivo da doença (Waldburger & Firestein, 2008).

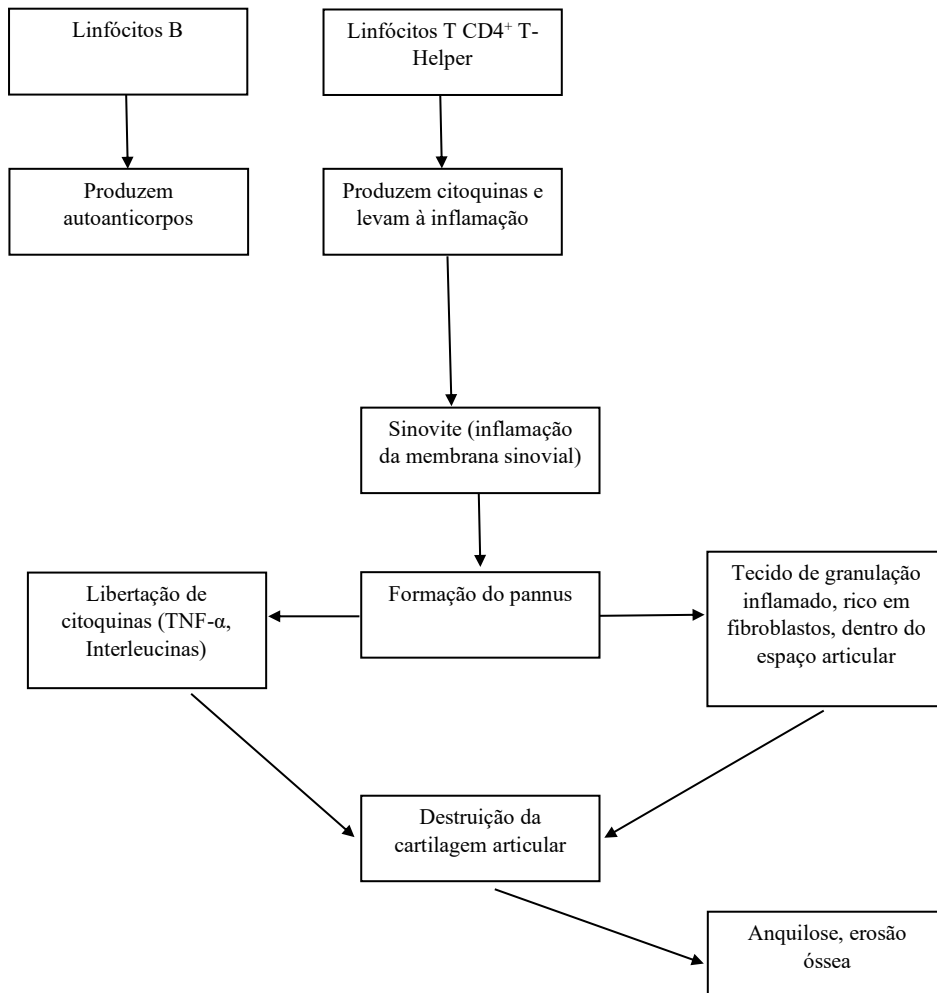


Figura 3 - Patologia da Artrite Reumatóide

1.4. Diagnóstico da Artrite Reumatóide

O diagnóstico da Artrite Reumatóide é crucial para que se possa elaborar um plano de tratamento o mais eficaz e apropriado possível para o paciente, e assim melhorar a sua qualidade de vida. O diagnóstico vai incluir história clínica médica e familiar, motivo da consulta, exame físico, exames laboratoriais, e exames complementares radiográficos (Tehirian & Bathon, 2008).

Idealmente, faz-se o diagnóstico da Artrite Reumatóide ao fim de seis semanas de sintomas (Cherascu, 2011).

É de notar que se deve fazer um diagnóstico diferencial da Artrite Reumatóide com outras patologias que, muitas vezes, apresentam sintomas idênticos, tais como artrite psoriática, artrite induzida por infeção viral (parvovírus ou hepatite C), lúpus eritematoso

sistêmico, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conjuntivo, e síndrome de Sjögren (Tehirian & Bathon, 2008).

1.4.1. Exame físico

O exame físico consiste em examinar o paciente, e questionar o paciente acerca de dores que possa ter sentido, mostrar a localização exata da dor, quando teve início, o que despoleta a dor, o curso da dor, duração, distribuição (se a dor irradia ou não), as características da dor, a severidade da dor (de 1 a 10), o que agrava ou alivia a dor, e o que está associado à dor (Cardoso et al., 2005; Oliver & St. Clair, 2008).

O exame físico em Reumatologia, no geral, inclui inspeção, palpação, percussão e auscultação/osteofonia. Adicionalmente, o médico deve examinar outros sistemas e órgãos do corpo do paciente, nomeadamente, olhos, pele, coração, para suspeitas de Artrite Reumatóide, dado que esta patologia pode afetar múltiplos sistemas de órgãos. Os pacientes diagnosticados com Artrite Reumatóide devem ser seguidos a cada 2 ou 4 meses, para monitorizar a atividade da doença e a sua resposta ao tratamento (S. W. Lee, 2012; Tehirian & Bathon, 2008).

1.4.2. Exames laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais que são geralmente tidos em conta e analisados são o Fator Reumatóide (RF), anticorpos anti-péptido citrulinados cíclicos (anti-CCP), proteína reativa C (CRP), taxa de sedimentação eritrocitária (ESR), e Anticorpos Antinucleares (ANA) (Tehirian & Bathon, 2008).

Em termos de valores laboratoriais temos de ter em conta dois conceitos distintos que são a sensibilidade e especificidade. A sensibilidade é a habilidade de o teste laboratorial identificar corretamente os doentes reumáticos (taxa de verdadeiros positivos). A especificidade é a capacidade de o teste identificar corretamente aqueles que não têm a doença (taxa de verdadeiros negativos) (Altman & Bland, 1994).

Adicionalmente, existe um teste denominado de artrocentese, que consiste na punção e recolha por aspiração de fluido sinovial da articulação do paciente, numa articulação inflamada, de forma a confirmar o diagnóstico, sendo posteriormente a amostra enviada para laboratório, onde é feita a sua análise microscópica. Existe a suspeita de *flare-up* de Artrite Reumatóide, se o fluido da amostra recolhida conter uma quantidade de leucócitos

superior a 2000 e inferior a 100.000, com uma predominância superior a 50% de neutrófilos (Tantillo & Katsigiorgis, 2021).

Nalguns casos, poderá ser vantajoso efetuar-se uma biópsia de tecido para se obter mais informações úteis para o diagnóstico da Artrite Reumatóide (Tehirian & Bathon, 2008).

Os exames laboratoriais, por si, não servem para fazer o diagnóstico da Artrite Reumatóide, sendo necessário aliar os valores laboratoriais obtidos ao exame físico, exames radiográficos e sintomas referidos pelo paciente (Tehirian & Bathon, 2008).

1.4.2.1. Fator Reumatóide

O Fator Reumatóide (RF, ou “*Rheumatoid factor*” em inglês) é um autoanticorpo (geralmente uma IgM), que tem como alvo o domínio constante Fc de IgGs alteradas, que se liga e forma um complexo imune. Embora, o RF tome maioritariamente a forma de uma IgM, também pode ser IgG, IgA, IgE ou IgD (Dörner et al., 2004; van Leeuwen et al., 1995).

Al-Ghamdi *et al.* (2009) constatou que o RF estava presente em 73% dos pacientes com Artrite Reumatóide.

Os RF IgG e IgM são encontrados em cerca de 90% dos pacientes com Artrite Reumatóide. O exame laboratorial que determina o RF tem cerca de 70% de sensibilidade e 80% de especificidade para a Artrite Reumatóide (Waldburger & Firestein, 2008).

Sauerland *et al.* (2005) confirmou esses valores, no seu estudo feito com colheitas de sangue de 700 indivíduos com sintomas reumáticos, e revelou valores de sensibilidade de 69,7% e de especificidade de 81,0% para o RF.

Contudo, o RF pode estar elevado numa miríade de patologias, entre as quais, Artrite Reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerose sistémica, fibrose pulmonar intersticial, hepatite B, crioglobulinemia essencial mista, mononucleose infecciosa, tuberculose, doença maligna hematológica, endocardite infecciosa. Além disso, o RF é detetável em 1% a 4% de indivíduos saudáveis, e em 25% dos indivíduos saudáveis com idade superior a 60 anos (Waldburger & Firestein, 2008).

Tendo isto tudo em consideração, o RF pode auxiliar no diagnóstico da Artrite Reumatóide, e os seus níveis podem dar informações úteis acerca do estágio e progressão da patologia, e quanto maior for a concentração de RF no plasma, pior será o prognóstico e maior a probabilidade de erosões e deformidades nas articulações. O RF pode ser

detetado no sangue até 10 anos antes de surgirem os primeiros sintomas da Artrite Reumatóide, assumindo relevância acerca do prognóstico (Waldburger & Firestein, 2008).

1.4.2.2. Anticorpo Anti-péptido citrulinado cíclico (Anti-CCP)

A citrulina tem origem no aminoácido Arginina, que passa por um processo de citrulinização ou deiminização, que é uma modificação pós-tradução levada a cabo pela enzima peptidil-arginina deiminase. A citrulina não faz parte da lista dos 20 aminoácidos-padrão codificados pelo DNA, sendo apenas formada através deste mecanismo pós-tradução. A citrulina possui locais antigénicos, e existem anticorpos específicos para a citrulina que são os anti-CCP (Anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico, ou “*Anti-Cyclic Citrullinated Peptide*” em inglês) (Raptopoulou et al., 2007; Wu et al., 2019).

A citrulinização ocorre em caso de inflamação, algo bastante comum na Artrite Reumatóide. Por este motivo, nos exames laboratoriais executa-se o teste ELISA, no qual é retirado uma amostra de sangue, separado o plasma, e adicionado péptidos sintéticos contendo citrulina e com uma estrutura cíclica. Caso esteja presente na amostra, anti-CCP, formam-se complexos antígeno-anticorpo (Waldburger & Firestein, 2008; Yazbek, 2014).

O exame laboratorial ao anti-CCP tem uma sensibilidade de 80% a 90%, e uma especificidade de 90% para Artrite Reumatóide, o que aumenta para valores superiores a 95% quando em combinação com IgM RF (Waldburger & Firestein, 2008).

Sauerland *et al.* (2005), no seu estudo feito com base em colheitas de sangue em 700 pacientes reumáticos, observou que a sensibilidade era de 74% e a especificidade era de 94,5% para o exame laboratorial anti-CCP para a Artrite Reumatóide.

Os anticorpos anti-CCP podem, ocasionalmente, estar presentes noutras patologias inflamatórias, nomeadamente a artrite psoriática, hepatite autoimune, e tuberculose pulmonar (Waldburger & Firestein, 2008).

Pode dar uma noção de progressão e estágio da Artrite Reumatóide, e desta forma permitir acompanhar o decurso da enfermidade de forma mais acertada e atenta. Está usualmente associado a erosões e deformidades nas articulações, e a um pior prognóstico. É um ótimo parâmetro laboratorial para pacientes em risco de desenvolverem Artrite Reumatóide, permitindo um diagnóstico precoce e iniciar o tratamento antecipadamente, e assim limitar a progressão dos sintomas e da doença (Waldburger & Firestein, 2008).

1.4.2.3. Anticorpos Antinucleares (ANA)

Os anticorpos antinucleares (ANA, ou “*antinuclear antibodies*” em inglês) são autoanticorpos, testados laboratorialmente com imunofluorescência indireta ou ELISA, sendo o primeiro o teste com mais sensibilidade. É considerado um resultado laboratorial positivo, se na diluição (“*titer*”), o valor de ANA é superior a 1:160, isto é, quanto maior for o valor de ANA presente no organismo do doente, maior é a diluição necessária para que estes anticorpos se tornem indetetáveis. Estes autoanticorpos estão associados a uma maior probabilidade de o doente ter uma doença autoimune, mas não se encontra relacionado com a severidade da doença (Ali, 2018; Kavanaugh et al., 2000; Sur et al., 2018).

Al-Ghamdi *et al.* (2009) detetou a presença de valores laboratoriais positivos de ANA em 38% dos pacientes com Artrite Reumatóide, à semelhança dos valores que Tehlirian & Bathon (2008) menciona no seu livro, de 20% a 30%.

A presença de anticorpos antinucleares é mais comum em pacientes com Artrite Reumatóide e com RF em títulos altos (“*high titer*”), e manifestações extra-articulares da doença (Waldburger & Firestein, 2008).

O teste de ANA é sensível, mas não é propriamente específico, uma vez que um valor positivo de ANA está associado com diversas patologias distintas, nomeadamente, lúpus induzido por drogas, lúpus eritematoso sistémico, doença de tecido conjuntivo misto, escleroderma, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, polimiosite, e Artrite Reumatoide (Ali, 2018; Bouchedoub et al., 2020).

1.4.2.4. Taxa de Sedimentação Eritrocitária (ESR)

A taxa de sedimentação eritrocitária (ESR, ou “*Erythrocyte Sedimentation Rate*” em inglês) é um valor laboratorial que pode dar algumas informações acerca de diversas patologias. É considerado, à semelhança da CRP, um reagente de fase aguda (Lapić et al., 2020; Oliver & St. Clair, 2008; Taye, 2020).

A taxa de sedimentação eritrocitária (ESR) mede a rapidez que os glóbulos vermelhos presentes numa amostra de sangue sedimentam em altura num tubo de teste, numa hora, em laboratório clínico (Taye, 2020).

Os valores normais de ESR para homens e mulheres são de, respetivamente, 15 mm/hora e de 20 mm/hora (Pagana et al., 2020).

Na Artrite Reumatóide, os níveis de ESR estão acima dos valores normais, principalmente, devido à inflamação e aos níveis aumentados de fibrinogénio e de IgG (imunoglobulina G). Os valores de ESR tendem a diminuir, no decurso do tratamento dos pacientes com Artrite Reumatóide, demonstrando que o tratamento está a ser eficaz (Oliver & St. Clair, 2008).

O ESR não é um teste indicado para o diagnóstico da Artrite Reumatóide, uma vez que tem uma baixa especificidade, e pode estar associado a uma miríade de patologias distintas. Contudo, o ESR é um teste moderadamente sensível. Em cerca de 10% dos pacientes com Artrite Reumatóide, os níveis de ESR encontram-se normais e dentro dos valores de referência (Amos et al., 1978; Birtane et al., 2017; González-Gay et al., 1997).

1.4.2.5. Proteína C Reativa (CRP)

A proteína C reativa (CRP, ou “*C-Reactive Protein*” em inglês) é sintetizada no fígado em resposta a IL-6, que pode estar aumentada devido a inflamação. A CRP é um reagente de fase aguda, funcionando um marcador de inflamação, sendo um bom indicador de doença ativa. A CRP, quando se encontra constantemente elevada, é um preditor de um risco aumentado de progressão da doença (Oliver & St. Clair, 2008; Waldburger & Firestein, 2008).

Os valores normais de CRP são $< 1.0\text{mg/dL}$ de sangue, em indivíduos saudáveis. Na Artrite Reumatóide, os valores laboratoriais de CRP encontram-se elevados (Pagana et al., 2020). O teste ao CRP é um teste com elevada sensibilidade, mas pouca especificidade, e por essa razão, é pouco indicado ser usado isoladamente no diagnóstico da Artrite Reumatóide (Murphy et al., 2018).

1.4.3. Exames complementares radiográficos

Os exames radiográficos apresentam um papel importante em pacientes reumáticos, pois não só auxiliam no seu diagnóstico, como também servem para que os profissionais de saúde acompanhem a progressão da doença. Os pacientes com Artrite Reumatóide, podem apresentar anormalidades radiográficas ao nível das articulações, o que auxilia no diagnóstico (Tehirian & Bathon, 2008).

Os exames radiográficos permitem ver diversas alterações patológicas presentes em pacientes com Artrite Reumatóide, sobretudo alterações nas pequenas articulações das mãos e pés e osteopenia periarticular, numa fase mais inicial, e erosões ósseas justarticulares, estreitamento simétrico do espaço articular, numa fase mais posterior, nos primeiros 6 a 12 meses da doença (Jacobson et al., 2008; Tehlirian & Bathon, 2008).

A ressonância magnética e a ultrassonografia são exames radiológicos cada vez mais utilizados no diagnóstico de pacientes com Artrite Reumatóide, dada a sua capacidade de fornecer dados relevantes acerca da patogénese da doença articular inflamatória e permitir identificar as características-chave patológicas, nomeadamente, inflamação local sob a forma de sinovite, tenosinovite e bursite, de forma mais detalhada, pouco nítida em radiografias convencionais, permitindo, assim, fazer um diagnóstico muito mais precoce (Boutry et al., 2007; Freeston et al., 2009).

A ultrassonografia é relativamente barata, sem radiação ionizante, e permite verificar sinais de sinovite associada a inflamação. Este exame permite visualizar derrames articulares, sinovite, aumento do espaço articular resultante de proliferação e hipertrofia sinovial em aglomerados irregulares, área intracapsular hipoecóica, espessamento da membrana sinovial, erosões ósseas, defeitos corticais visíveis em dois ou mais planos, interrupção na margem óssea, tenossinovite, alargamento da bainha do tendão devido a derrame e/ou sinovite proliferativa, áreas anormais hipoecóicas ao redor do tendão, presença de fluido ao nível da bainha do tendão, rutura e rasgões nos tendões com fragmentações de pequenos grupos de fibrilhas contíguas, com perda característica de textura fibrilar tendinosa (Filippucci et al., 2007).

A ressonância magnética, embora com um custo mais elevado do que a ultrassonografia, possibilita uma imagem mais nítida e detalhada, tornando possível visualizar, nomeadamente, derrame sinovial e zonas hipertróficas, danos na cartilagem articular, erosões do osso cortical, rasgões nos tendões, alterações inflamatórias e complicações pós-inflamatórias na coluna, lesões estruturais nas articulações atlanto-axial/ atlanto-occipital (subluxações). Adicionalmente, a ressonância magnética permite visualizar edema da medula óssea, que se pensa ser um precursor de erosões na fase inicial da Artrite Reumatóide, sendo ainda um marcador de inflamação ativa. O edema da medula óssea apenas é visível na ressonância magnética, não sendo possível visualizar na ultrassonografia ou em radiografias convencionais (Narváez et al., 2010).

A Artrite Reumatóide, em termos imagiológicos, caracteriza-se por um estreitamento simétrico, difuso e multicompartimental do espaço articular, associado a erosões

marginais ou centrais, osteoporose ao redor das articulações, edema nos tecidos moles periarticulares, ausência ou diminuição de esclerose subcondral, e decréscimo na formação de osteófitos (Greenspan & Gershwin, 2017).

Num estudo realizado na Arábia Saudita, Al-Ghamdi *et al.* (2009) verificou alterações radiográficas, assinaladas como erosões periarticulares em 29% dos pacientes com Artrite Reumatóide e subluxações atlanto-axiais em 4% dos doentes.

1.5. Tratamento da Artrite Reumatóide

O tratamento da Artrite Reumatóide passa por educação do paciente, fisioterapia, cirurgia, e medicação (Cappuzzo, 2008; Nessen et al., 2018).

Raramente são realizadas cirurgias em pacientes com Artrite Reumatóide, estando apenas indicadas em casos mais avançados da doença. As cirurgias mais comuns neste tipo de pacientes são a substituição da articulação, artrodese, e sinovectomia (Chalmers et al., 2011; Clement et al., 2012; Trieb, 2014).

Os profissionais de saúde devem adequar o plano de tratamento ao paciente, estágio e progressão da Artrite Reumatóide, sintomas relatados, de forma a que seja o mais eficaz possível para o paciente (Oliver & St. Clair, 2008).

1.6. Medicação para a Artrite Reumatóide

A medicação utilizada no tratamento e gestão dos sintomas da Artrite Reumatóide vai incluir categorias de medicamentos como: AINES, glicocorticóides ou corticosteróides, e DMARDs sintéticos e biológicos. Por vezes, é aconselhado combinar mais de uma medicação, no entanto nunca se deve combinar mais de um DMARD biológico. Estas três classes de medicamentos, embora sejam utilizadas no tratamento da mesma patologia, são bastante distintas entre si, apresentando vantagens, efeitos adversos e contraindicações diferentes, que precisam de ser conhecidas e tidas em conta pelos profissionais de saúde (D. M. Lee & Weinblatt, 2001; Oliver & St. Clair, 2008).

Os fármacos utilizados no tratamento medicamentoso da Artrite Reumatóide podem ter potenciais efeitos negativos a nível ósseo, e desta forma afetar a osteointegração dos implantes dentários (Pablos et al., 2008; Sakakura et al., 2007).

Os efeitos que a medicação crónica tem na osteointegração dos implantes dentários ainda são pouco conhecidos, e ainda há poucos estudos na literatura científica (Ouanounou et al., 2016).

1.6.1. AINES

Os AINES são uma classe heterogénea de medicamentos utilizados no tratamento dos sintomas de várias patologias, sendo muito aplicados em pacientes com Artrite Reumatóide, para aliviar sintomas como dor e inflamação. Estes medicamentos atuam de forma relativamente rápida na minimização dos sintomas, tendo propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Domingues & Cordeiro, 2019; Ferraz-Amaro et al., 2009).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, os AINES são medicamentos “não esteróides” na medida em que não são derivados da cortisona. Têm indicação para variadas patologias, sendo utilizados para reduzir a dor e edema, facilitando as atividades de vida diária. Na categoria medicamentosa dos AINES, incluem-se fármacos como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, celecoxib, cetoprofeno, cetorolac, dexcetoprofeno, diclofenac, etodolac, etoricoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nimesulida, parecoxib, piroxicam, e sulindac (Domingues & Cordeiro, 2019).

Os AINES dividem-se em AINES clássicos (inibidores não-seletivos da COX) e AINES seletivos da COX-2. Os AINES clássicos incluem o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno. Os AINES seletivos da COX-2 incluem celecoxib, rofecoxib, e valdecoxib. Os AINES têm uma utilidade na redução dos sintomas da Artrite Reumatóide, mas não modificam nem alteram o decurso da doença, ao contrário dos DMARDs (Arikawa et al., 2004).

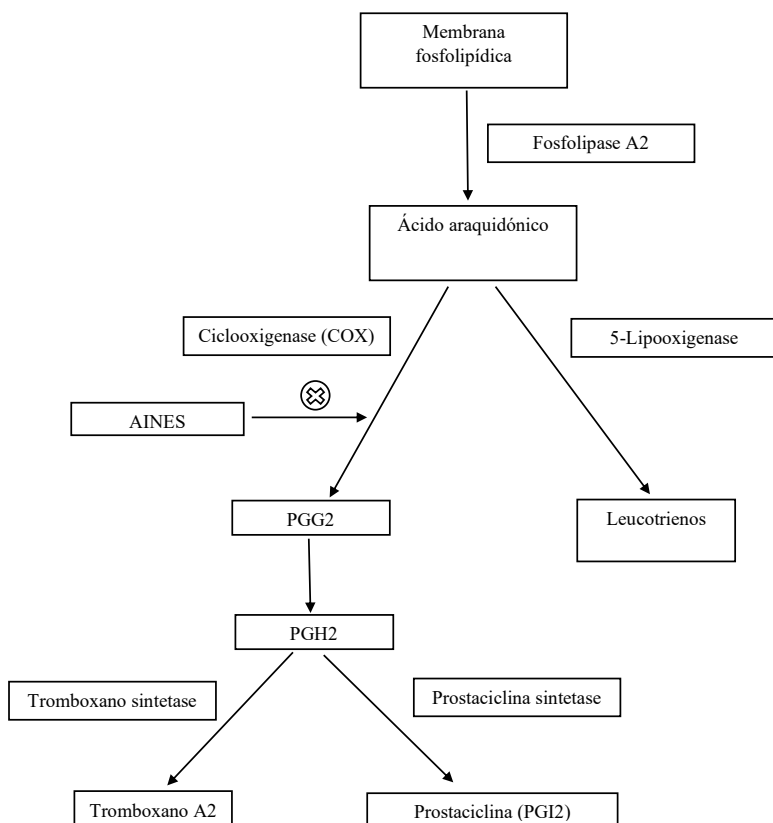


Figura 4 - Mecanismo de ação simplificado dos AINES

O mecanismo de ação dos AINES baseia-se na inibição da cicloxigenase (COX), com as suas isoformas COX-1 e COX-2. A cicloxigenase é uma enzima crucial para a conversão de ácido araquidónico em tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclinas. Os AINES, ao inibir a cicloxigenase, levam a uma diminuição destes eicosanóides, e consequentemente, aliviam os sintomas (Ferraz-Amaro et al., 2009; Vane, 1971). O ácido araquidónico é um ácido gordo ómega-6 polinsaturado, quimicamente denominado de ácido carboxílico, com 20 carbonos, e atua como um mediador pro-inflamatório (J. A. Davies, 2008; Fiore, 2004).

O ibuprofeno, um AINE, é frequentemente prescrito aos doentes reumáticos em doses de 1600 mg até 2400 mg por dia. O celecoxib pode ser prescrito em doses de 200 mg a 400 mg diários, e o naproxeno de 750 mg a 1000 mg (Solomon et al., 2017; Ward, 1984).

Num estudo realizado em Espanha por Ferraz-Amaro *et al.* (2009), 78% dos pacientes reumáticos tomavam ou tomaram em algum momento AINES, o que evidencia que esta classe medicamentosa é amplamente utilizada no tratamento dos sintomas da doença.

Embora sejam medicamentos no geral eficazes e seguros, os AINES apresentam alguns efeitos adversos e riscos, designadamente, úlceras e hemorragias no trato gastrointestinal, rubor da pele, falta de ar, edema nos membros inferiores, zumbidos, e

aumento do risco de desenvolver doenças particularmente, doença cardíaca, hepática e renal. Em casos de uso prolongado de AINES, que seja superior a 1 a 2 semanas, é aconselhado vigiar a pressão arterial dos pacientes, e se necessário realizar análises laboratoriais, para assegurar a segurança do paciente e despistar precocemente quaisquer efeitos nocivos resultantes (Domingues & Cordeiro, 2019).

1.6.2. Glicocorticóides

Os glicocorticóides, também denominados de corticosteróides, são medicamentos com ação imunossupressora, comumente utilizados no tratamento farmacológico de pacientes com Artrite Reumatóide (Berardicurti et al., 2020).

Dentro da categoria dos glucocorticoides incluem-se fármacos tais como, prednisolona, beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triancinolona (Mager et al., 2003).

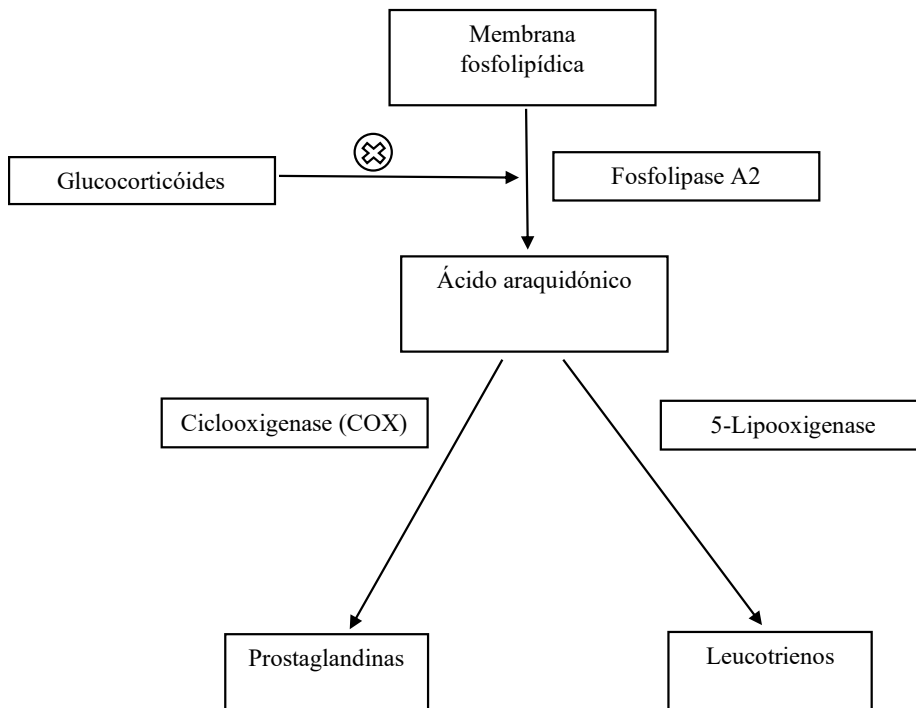


Figura 5 - Mecanismo de ação simplificado dos glucocorticóides

O mecanismo de ação dos glucocorticoides consiste em dois mecanismos distintos: O primeiro baseia-se na inibição da fosfolipase A2, envolvida na via do ácido araquidónico. A inibição da fosfolipase A2 leva à diminuição da formação de ácido araquidónico, e

redução da quantidade de prostaglandinas, reduzindo a inflamação. O segundo mecanismo é o facto de os glucocorticoides atuarem no sentido da supressão da imunidade, ao inibirem genes que codificam para citocinas e IL-1 (Amano et al., 1993; Bailey, 1991; Goppelt-Struebe et al., 1989).

Os glucocorticoides são muitas vezes utilizados até os DMARDs começarem a fazer efeito, pois estes últimos podem demorar semanas a meses para isso. Os glicocorticóides são utilizados em situações de “*flare-up*” da patologia, e em casos nos quais os pacientes não responderam bem ao tratamento com DMARDs. Não é aconselhado o tratamento a longo termo com glicocorticóides sistémicos, uma vez que podem ter efeitos negativos, nomeadamente, o surgimento de osteoporose e de diabetes *mellitus* (Baert & Rutgeerts, 2001; Bassam & Mayank, 2012; Kirwan, 2001; Oliver & St. Clair, 2008; Parente, 2001; Shi et al., 2012).

Os glucocorticóides, para além do seu uso sistémico, podem ser usados na forma de administração intra-articular (exemplo: triancinolona acetona), apresentando também possíveis efeitos adversos (Haddad, 2000).

O uso de corticosteróides sobretudo em doses elevadas, não deve ser interrompido repentinamente sob o risco de poderem surgir complicações, nomeadamente, uma crise adrenal e consequente insuficiência adrenal aguda (Parente, 2001).

1.6.3. DMARDs

Os DMARDs são uma medicação amplamente utilizada no tratamento farmacológico da Artrite Reumatóide, uma vez que vão atuar e atrasar a progressão da doença. Esta classe de medicamentos pode levar a uma remissão da doença da Artrite Reumatóide. Os DMARDs embora eficazes, podem demorar semanas até meses para fazerem efeito (Brezinski & Armstrong, 2015; Cillo & Barbosa, 2019).

Segundo um estudo realizado por Al-Ghamdi & Attar (2009), que inquiriu 140 pacientes com Artrite Reumatóide, verificou que 54% estavam a receber tratamento medicamentoso sob a forma de DMARDs, mostrando que é uma medicação frequentemente prescrita para o tratamento desta patologia.

Os DMARDs dividem-se, atualmente, em várias categorias: DMARDs sintéticos e DMARDs biológicos. É de notar, que é uma contraindicação absoluta combinar mais de um DMARD biológico, dado que os riscos superam os benefícios. Contudo, pode-se

combinar um DMARD biológico com um DMARD sintético, ou combinar dois DMARDs sintéticos, no tratamento de um doente (Oliver & St. Clair, 2008).

Os DMARDs sintéticos são considerados convencionais e não-biológicos, ou seja, não são derivados de células humanas ou animais. Os DMARDs incluem medicamentos como metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina, e leflunomida (Oliver & St. Clair, 2008). Adicionalmente, dentro da categoria de DMARDs sintéticos, podem incluir-se tsDMARDs ("*target synthetic DMARDs*" em inglês), também conhecidos por inibidores de moléculas pequenas ("*small molecule inhibitors*"), de onde faz parte o tofacitinib, ruxolitinib, e upadacitinib (Damsky et al., 2021).

O metotrexato é um DMARD sintético comumente utilizado no tratamento de pacientes com Artrite Reumatóide moderada a severa, sendo considerado o "*gold standard*" para o tratamento inicial desta patologia. Funciona como inibidor da síntese de ácido fólico, particularmente inibindo a enzima dihidrofolato redutase, impedindo a formação da molécula ácido tetrahidrofólico ou tetrahidrofolato (sigla THF, "*tetrahydrofolic acid*" em inglês), levando, conseqüentemente, à diminuição da síntese de DNA e RNA (Oliver & St. Clair, 2008).

As formas de administração do metotrexato são oral e subcutânea (Oliver & St. Clair, 2008). Apresenta efeitos secundários, tais como, alopecia, nódulos na pele, fibrose intersticial pulmonar, hepatotoxicidade, mucosite, pneumonite, e supressão do funcionamento normal da medula óssea criando um risco acrescido de anemia megaloblástica (Medline Plus, 2017; Oliver & St. Clair, 2008).

A sua administração está contraindicado em grávidas, pois é considerado um agente teratogénico, em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal, e em indivíduos alcoólatras (Dawson et al., 2014; Nyfors & Poulsen, 1977).

A sulfassalazina é o DMARD mais utilizado na Europa em pacientes com Artrite Reumatóide. Da sua constituição, constam dois componentes: a sulfapiridina (um antibiótico), e o ácido 5-aminossalicílico ou mesalazina (um agente anti-inflamatório). Aproximadamente, 30% da sulfassalazina é absorvida no trato gastrointestinal, com os restantes 70% a serem degradados em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (Oliver & St. Clair, 2008).

O primeiro componente, a sulfapiridina, tem utilidade no tratamento da Artrite Reumatóide, dado que a sua maioria é absorvida no trato gastrointestinal, e tem efeito sistémico. O segundo componente, o ácido 5-aminossalicílico, atua como um anti-inflamatório não-esteróide local, ao nível do trato gastrointestinal, mas a sua maioria é

excretado nas fezes. Os efeitos adversos da sulfapiridina incluem alergia, anemia hemolítica aguda, e oligospermia reversível (Oliver & St. Clair, 2008).

A sulfassalazina suprime várias funções dos linfócitos e leucócitos, e à semelhança do metotrexato, inibe a enzima 5-aminoimidazole-4-carboxamidorrribonucleótido (AICAR, sigla inglesa), resultando na liberação extracelular de adenosina. A sulfassalazina também é eficaz a reduzir o surgimento de danos nas articulações (Gadangi et al., 1996; Oliver & St. Clair, 2008).

A sulfassalazina diminui a absorção de ácido fólico, podendo levar ao surgimento de anemia megaloblástica, e os níveis no sangue devem ser controlados, sendo desaconselhado o uso particularmente em grávidas, dado o risco de defeitos do tubo neural em embriões (Poturoglu et al., 2016).

A hidroxicloroquina é usada em pacientes com Artrite Reumatóide ligeira ou com lúpus eritematoso sistêmico. Pertence à família das quininas, e também dos fármacos antimaláricos (sigla AMs, e “*antimalarials*” em inglês). Pode ser usada em separado, ou combinada com metotrexato e sulfassalazina (Fox, 1993; Oliver & St. Clair, 2008).

A hidroxicloroquina tem alguns efeitos adversos, nomeadamente, retinopatia, hiperpigmentação da pele, neuropatia, miopatia, e pode exacerbar a psoríase. O seu uso não está contraindicado em grávidas (Misra et al., 2020).

A leflunomida foi aprovada para tratamento da Artrite Reumatóide em 1997, e tem sido utilizada em casos de intolerância a metotrexato, como uma alternativa (Oliver & St. Clair, 2008).

A leflunomida é um inibidor da síntese de pirimidina, ao inibir a enzima desidrogenase diidroorato, que é uma de três enzimas que catalisam seis reações enzimáticas essenciais para a via da biossíntese de pirimidina. A desidrogenase diidroorato cataliza a conversão de diidroorato em ácido orótico, que é depois convertido em monofosfato de uridina (Achilleos & Trainor, 2015; Brosnan & Brosnan, 2007; Minet et al., 1992; Oliver & St. Clair, 2008).

Os efeitos adversos da leflunomida incluem hepatotoxicidade (aumento das transaminases no soro), alopecia, perda de peso, citopenia, sintomas gastrointestinais, doença pulmonar intersticial, risco acrescido de infeções e possível teratogenicidade (Oliver & St. Clair, 2008; Shankaranarayana et al., 2013).

O seu uso é contraindicado em grávidas e lactantes, e é um agente teratogénico e tem um tempo de semivida longo (Shankaranarayana et al., 2013).

Os DMARDs inibidores da JAK (“*small molecule inhibitors*”) são o tofacitinib, o ruxolitinib, e o upadacitinib, que inibem, respetivamente, JAK-1 e JAK-3; JAK-1 e JAK-2; e JAK-1. Os dois primeiros medicamentos são de primeira geração, e o último, o upadacitinib é de segunda geração e um inibidor da JAK-1 (Harrison & Vannucchi, 2012; Keystone & Haraoui, 2005; Mcinnes et al., 2019; van Vollenhoven, 2016b).

Os “*small molecule inhibitors*”, também conhecidos por tsDMARDs, ao inibir a JAK, inibem também os sinais intracelulares, contribuindo para impedir a ativação celular, a produção de citocinas pró-inflamatórias, e a sinalização das citocinas, reduzindo os sintomas da doença Artrite Reumatóide (Massalska et al., 2020).

O tofacitinib compreende alguns efeitos adversos, como maior risco de infeções, citopenias, alergias de pele, hiperlipidemia, e bradicardia. O upadacitinib pode provocar citopenias, risco aumentado de infeções, náuseas, vômitos, e diarreia (Angelini et al., 2020; van Vollenhoven, 2016b).

Os DMARDs biológicos são derivados de células humanas e/ou animais, e têm ação imunossupressora, podendo aumentar o risco de infeções. Os DMARDs biológicos subdividem-se em inibidores de TNF e não-inibidores de TNF (fator de necrose tumoral). Os DMARDs biológicos incluem medicamentos inibidores de TNF como etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab, e adalimumab, e incluem também fármacos não-inibidores de TNF como rituximab, abatacept, tocilizumab, e anakinra. O infliximab é um anticorpo monoclonal, que inibe o TNF. O TNF é um reagente de fase aguda, e um mediador de inflamação na Artrite Reumatóide. O infliximab liga-se ao TNF, inativando-o, melhorando os sintomas da doença (van Vollenhoven, 2016a).

Os efeitos adversos dos DMARDs biológicos inibidores de TNF (infliximab, golimumab, certolizumab, adalimumab) são risco acrescido de infeções, lúpus induzido por fármacos, reação infusional, desmielinização do sistema nervoso central, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva, e aumento do risco de cancro da pele não melanoma (Angelini et al., 2020; van Vollenhoven, 2016a).

O etanercept não é um anticorpo monoclonal, mas sim um recetor chamariz (“*decoy receptor*”) para o TNF. Os seus efeitos adversos são semelhantes aos dos restantes DMARDs biológicos inibidores de TNF, com um risco ligeiramente inferior de desenvolver infeções (van Vollenhoven, 2016a).

Os DMARDs biológicos não-inibidores de TNF estão contraindicados em caso de infeção prévia e antes de uma cirurgia ambulatória ou major (Holroyd et al., 2019).

O abatacept é um inibidor seletivo de coestimulação de células T, e tem como efeitos indesejáveis o risco de infeções e a exacerbação da doença pulmonária obstrutiva crónica. O tocilizumab é um inibidor da IL-6, e tem efeitos negativos como um maior risco de infeções, mielossupressão, hiperlipidemia, nefrotoxicidade, e hepatotoxicidade. O anakinra é um inibidor da IL-1, e tem como efeito adverso um risco aumentado de infeções. O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20 presente em linfócitos B. Os efeitos adversos incluem necrólise epidérmica tóxica, síndrome da lise tumoral, síndrome da angústia respiratória aguda, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (Angelini et al., 2020; van Vollenhoven, 2016a).

Os pacientes que tomam DMARDs apresentam, no geral, um risco exacerbado de infeções. Para se reduzir esse risco, antes de receitar a toma de DMARDs, o médico deve assegurar que o paciente tem as suas vacinas em dia, e fazer testes para despistar infeções prévias com vírus de hepatite B e C, e com a bactéria agente da tuberculose (Holroyd et al., 2019).

Tabela 3 - DMARDs sintéticos e biológicos

DMARDs sintéticos		DMARDs biológicos	
	“ <i>Small molecules</i> ” ou tsDMARDS	Inibidores de TNF	Não-inibidores de TNF
Metotrexato	Tofacitinib	Infliximab	Abatacept
Sulfassalazina	Ruxolitinib	Adalimumab	Tocilizumab
Leflunomida	Upadacitinib	Certolizumab	Rituximab
Hidroxicloroquina		Golimumab	Anakinra
		Etanercept	

2. Implantes dentários

Os implantes dentários são utilizados no tratamento de edentulismo parcial e total, para substituir uma ou mais peças dentárias ausentes, possibilitando uma boa estética e função mastigatória (Kalyvas & Tarenidou, 2008; Lupepsa et al., 2014).

O mercado global de implantes dentários está estimado em cerca de 3,6 biliões de dólares americanos em 2020, é expectável que atinja 4,3 biliões em 2021, e que tenha uma taxa composta de crescimento anual de 11% de 2021 a 2028 (*Dental Implant Market*

Size, Share & Trends Analysis Report By Implants Type (Titanium, Zirconium), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA), And Segment Forecasts, 2021 - 2028, 2021). No Mundo, são colocados cirurgicamente cerca de 12 a 18 milhões de implantes todos os anos. Na Europa, esse valor é aproximadamente 5,5 a 6 milhões de implantes dentários vendidos (Klinge et al., 2018). Nos Estados Unidos da América, são colocados cirurgicamente mais de 5 milhões de implantes dentários todos os anos (Johnson, 2014).

A Artrite Reumatóide é mais comum em pacientes mais idosos (Kobak & Bes, 2018). Por outro lado, a colocação de implantes dentários em pacientes idosos (com 65 anos ou mais) aumentou de 49% para 59% (Sato et al., 2020), e cerca de 3% da população idosa fez reabilitação com recurso a implantologia (Sato et al., 2018).

Isto cria situações em que pacientes com Artrite Reumatóide têm necessidade, em simultâneo de reabilitação com implantes dentários, criando desafios adicionais, que influenciam na taxa de sucesso do tratamento (Yokokoji et al., 2009).

O sucesso da reabilitação com implantes dentários está intimamente dependente da osteointegração, um processo marcado pela formação de osso novo na região do interface osso-implante (Lupepsa et al., 2014).

2.1. Composição do osso

A composição do osso humano não é homogênea, e possui variações entre os diversos ossos, e ao nível das várias regiões de um mesmo osso. No geral, o osso humano é composto por uma matriz óssea intercelular muito calcificada, com três tipos de células presentes, os osteoblastos, osteócitos e os osteoclastos. A parte externa do osso é coberta por perióstio ligado ao osso por fibras de Sharpey (fibras de colagénio), e a parte interna do osso está revestida por endóstio (Maas, 2008).

Em termos de composição óssea, a maxila e a mandíbula contêm, respetivamente, 23% e 16% de medula óssea, aproximadamente. Adicionalmente contêm, respetivamente, 63% e 46% de osso lamelar, na mandíbula e maxila. A mandíbula possui variações, sendo que na zona anterior tem 70% de osso lamelar, e tem 57% na zona posterior. Na maxila, as percentagens de osso lamelar são semelhantes nas regiões anterior e posterior (Lindhe et al., 2013).

2.1.1. Tipos de osso

O osso não é totalmente homogêneo, e apresenta variações ao longo do corpo humano, e o nível de cada osso individual. Em termos histológicos, o osso pode ser classificado em osso imaturo, primário ou não-lamelar (“*woven*” em inglês), e em osso maduro, secundário ou lamelar.

O osso não-lamelar é o primeiro a formar-se, seja durante a vida intrauterina, ou durante a remodelação óssea em caso de dano ou fratura no osso. O osso lamelar e maduro substitui gradualmente o osso não-lamelar. O osso lamelar apresenta, a nível histológico, uma maior organização, com as fibras de colagénio arranjadas de forma paralela, em lamelas ósseas (Maas, 2008).

2.1.2. Osteoblastos

Os osteoblastos são células cuboides, que estão localizadas ao longo da superfície do osso, compondo cerca de 4 a 6% do total de células ósseas presentes, e são maioritariamente conhecidas pela sua função de formação óssea. Os osteoblastos apresentam características morfológicas típicas de células que sintetizam proteínas, nomeadamente, um retículo endoplasmático rugoso abundante, complexo de Golgi proeminente, e várias vesículas secretórias (Capulli et al., 2014; Damoulis & Hauschka, 1997; Marks & Popoff, 1988).

Os osteoblastos sintetizam proteínas da matriz óssea, e são ativos na sua mineralização. A matriz óssea é constituída por 33% de matéria orgânica (maioritariamente colagénio do tipo I) e por 67% de matéria orgânica (que inclui fosfato de cálcio, maioritariamente cristais de hidroxiapatite) (Maas, 2008).

Os osteoblastos estão presentes em camadas simples epitélio-like na superfície do osso em desenvolvimento. À medida que a matriz óssea mineraliza, alguns osteoblastos ficam aprisionados em espaços pequenos ao nível da matriz (nas lacunas). Estes osteoblastos presos transformam-se em osteócitos, que são células responsáveis pela manutenção da matriz óssea. Os osteócitos contactam com o exterior e com as lacunas adjacentes através dos seus prolongamentos citoplásmicos que passam por canalículos microscópicos (Florencio-Silva et al., 2015; Maas, 2008).

2.1.3. Osteoclastos

Os osteoclastos são células grandes multinucleadas que estão presentes em depressões pouco profundas nas erosões ósseas (lacunas de Howship) na superfície da superfície de osso reabsorvido, e secretam enzimas que promovem a digestão de colagénio e a dissolução de cristais minerais (Maas, 2008).

Os osteoclastos originam-se a partir de células mononucleares da linhagem de células estaminais hematopoiéticas, aquando da presença de diversos fatores. Os fatores envolvidos são o M-CSF (Fator estimulador de macrófagos) , secretado pelas células osteoprogenitoras mesenquimais e osteoblastos (B F Boyce et al., 1999); ligando RANK (RANKL), secretado por osteoblastos, osteócitos e células do estroma (Crockett et al., 2011). O M-CSF e o ligando RANK promovem a ativação de fatores de transcrição e expressão génica em osteoclastos (S.-H. Lee et al., 2006; Takayanagi, 2007).

O RANKL é um fator crucial para a osteoclastogénese e, quando se liga ao recetor RANK em precursores de osteoclastos, é induzida a formação de osteoclastos (Sodek & McKee, 2000). A OPG (osteoprotegerina) é produzida por uma miríade de células que inclui osteoblastos, células do estroma, e fibroblastos gengivais e periodontais (Brendan F Boyce & Xing, 2008; Longhini et al., 2013, 2014), e vai ligar-se ao RANKL, impedindo a interação RANK/RANKL e, por conseguinte, inibe a osteoclastogénese (Brendan F Boyce & Xing, 2008).

2.2. Interface osso-implante dentário

A ligação bioquímica e as propriedades biomecânicas ao nível do interface osso-implante dentário podem ser responsáveis pelo aumento das propriedades de osteointegração (Gao et al., 2019; Sul, 2003).

A osteointegração que ocorre no interface osso-implante é um processo complexo, envolve vários fatores que incluem fatores relacionados com o implante dentário, tais como material, forma, topografia, e química de superfície, mas também outros fatores como carga mecânica (“*loading*”), técnica cirúrgica, e outras variantes do paciente como quantidade e qualidade de osso (Puleo & Nanci, 1999).

Durante o fenómeno de osteointegração, ocorre deposição de tecido ósseo à volta da superfície do implante dentário estimulada por stress compressivo leve ao nível do interface osso-implante (Buser et al., 2002), sendo que a distribuição de stress durante e

após o procedimento cirúrgico é um fator determinante importante para o sucesso da implantologia (Geng et al., 2001).

O osso presente no interface osso-implante é heterogéneo, e caracteriza-se pela ausência ou presença reduzida de proteínas do soro, e revela uma acumulação e deposição seletiva de moléculas (Puleo & Nanci, 1999).

Existe uma zona afibrillar interfacial, comparável a linhas de cimento e *lamina limitantes* presentes em interfaces ósseas normais, que é rica em eletrões, em proteínas não-colagenosas como osteopontina e sialoproteína óssea (Puleo & Nanci, 1999).

Os osteoblastos, células osteoides e matriz mineralizada estão numa posição adjacente à camada *lamina limitans-like* (Albrektsson & Hansson, 1986; J. E. Davies et al., 1990; Linder, 1985; Murai et al., 1996; Nanci et al., 1994), o que sugere que o osso se deposita diretamente na superfície do implante dentário, estendendo-se para fora, revelando que o osso se forma em duas direções distintas ao nível da região periprotética (Puleo & Nanci, 1999).

2.3. Osteointegração

A osteointegração é um processo marcado pela formação de novo osso, e inclui mecanismos celulares e extracelulares, que possibilitam o contacto na interface osso-implante (Mavrogenis et al., 2009).

A osteointegração é constituída por várias fases, das quais se evidenciam quatro. A primeira fase é a de “hemostasia”, que se inicia com a perfuração do osso, levando à abertura do osso, ocorrendo a libertação de células sanguíneas dos vasos para o local (Tamimi et al., 2014). As plaquetas estancam a hemorragia, retendo as células no local (Hoffbrand & Steensma, 2019).

A segunda fase é a “inflamatória”, ocorrendo libertação de mediadores inflamatórios como fatores de crescimento, citocinas pro-inflamatórias, quimiocinas, etc., que estimula a atividade local de leucócitos (Mountziaris & Mikos, 2008; Murtaza et al., 2014).

A terceira fase é a “proliferativa”, pautada pela formação de novos vasos, ou angiogénese, juntamente com ativação dos osteoclastos que degradam osso, aliado a uma descida no pH (Mavrogenis et al., 2009). As proteínas ao nível do osso e os mediadores inflamatórios fazem o recrutamento de células-tronco mesenquimais, que auxiliam a que

os osteoblastos se diferenciem e proliferem, levando à deposição de osso na superfície do implante dentário (Mountziaris & Mikos, 2008).

A quarta fase, a de “remodelação”, é marcada por osso secundário que substitui o osso primário (Kalyvas & Tarenidou, 2008).

Uma adequada osteointegração vai, assim, permitir uma conexão direta entre o osso remodelado do paciente e um implante dentário, unidos a nível microscópico, estabelecendo um contacto que possibilita uma transferência e distribuição sustentada da carga do implante para e dentro do tecido ósseo (Branemark, 2005), e relaciona-se com o sucesso ou insucesso da reabilitação com implantologia (Cunha, 2017). Uma remodelação, reparo e cicatrização ósseas ótimas durante o processo de osteointegração são essenciais para o sucesso dos implantes dentários. Existem vários fatores que podem influenciar a osteointegração, nomeadamente, a técnica cirúrgica, a saúde sistémica do paciente, e a qualidade e quantidade de osso remanescente disponível (Fu et al., 2012).

Existem vários medicamentos que podem afetar a cicatrização óssea e, conseqüentemente, afetar a osteointegração, e desta forma, contribuir para o insucesso da reabilitação com implantes dentários (Ouanounou et al., 2016).

2.3.1. Influência dos AINES na osteointegração

Na literatura científica, existem alguns estudos que revelam os possíveis efeitos negativos que os AINES podem ter na osteointegração e nos processos relacionados com a formação óssea (Ouanounou et al., 2016).

Os AINES podem afetar de forma negativa o metabolismo ósseo, ao inibirem a formação de prostaglandinas, cujo papel é importantíssimo na remodelação do osso (Giannoudis et al., 2000).

As prostaglandinas têm um papel crucial no processo de reparo e remodelação do osso, essencialmente nas fases iniciais (Carvalho et al., 2004).

2.3.1.1. Estudos em animais

Ribeiro *et al.* (2006) investigou o efeito de um inibidor seletivo da COX-2, o meloxicam, na cicatrização óssea de implantes de titânio. No seu estudo, foram inseridos implantes de titânio na tíbia de 31 ratos adultos machos da raça Wistar, um implante de forma de parafuso em cada rato. Foram divididos em dois grupos distintos, um grupo de

controle que recebeu 1 mL/kg de solução salina durante 60 dias, e o segundo grupo, o grupo de teste, que recebeu 3 mg/kg de meloxicam (um AINES inibidor seletivo da COX-2) durante 60 dias. Depois de terminar o estudo, Ribeiro *et al.* (2006) concluiu que o meloxicam administrado de forma contínua pode ter impactos negativos significativos no contacto osso-implante, área e densidade ósseas, e consequentemente influenciar negativamente a cicatrização óssea na região do osso cortical e esponjoso em torno dos implantes de titânio inseridos em ratos.

Ribeiro *et al.* (2009) empreendeu um outro estudo semelhante anos mais tarde, que consistiu em inserir cirurgicamente implantes de titânio nas tíbias de 30 ratos da raça Wistar. Os ratos foram divididos em dois grupos diferentes, um grupo de controle que recebeu 1 mL/kg de solução salina durante 60 dias, e outro grupo que fez toma de meloxicam (um AINES inibidor seletivo da COX-2) na dose de 3 mg/kg durante 60 dias. Com a conclusão deste estudo, Ribeiro *et al.* (2009) pode concluir que o meloxicam apresentou um efeito negativo na osteointegração e cicatrização óssea de implantes de titânio em ratos, que tiveram uma redução no grau de contacto osso-implante, na área óssea, e na densidade do osso ao nível periprotético.

Uma investigação científica, com o objetivo de avaliar os efeitos que o diclofenac sódico e o meloxicam têm na cicatrização óssea, consistiu em inserir cirurgicamente e com anestesia geral um microimplante de titânio coma forma de parafuso na tíbia de cada um dos 30 ratos machos da raça Sprague-Dawley com 3 meses de idade, e com um peso compreendido entre 250 a 300 g. Os animais foram posterior e aleatoriamente separados em três grupos distintos, um grupo de controle no qual foi administrado solução salina, um segundo grupo no qual se administrou sob a forma de injeção intramuscular de diclofenac sódico na dose de 1,07 mg/kg dissolvido em água destilada duas vezes por dia durante 5 dias, e um terceiro grupo ao qual foi administrado meloxicam na forma de injeção intramuscular, na dose de 0,2 mg/kg diariamente por 5 dias. Os ratos foram sacrificados e foram colhidas amostras para análise. Com os resultados obtidos, Pablos *et al.* (2008) demonstrou que o diclofenac sódico teve um impacto negativo no contacto osso-implante, área óssea cortical e área óssea trabecular dentro da região do microimplante. O diclofenac sódico retardou a cicatrização óssea peri-implantar, e o meloxicam não apresentou quaisquer efeitos negativos na cicatrização (Pablos et al., 2008).

Goodman *et al.* (2002) realizou um estudo para ajudar a compreender se a supressão de crescimento ósseo dos AINES é causada pela inibição da COX-1, pela inibição da COX-2, ou por outra via ainda não conhecida. No seu estudo, Goodman *et al.* (2002) examinou os efeitos *in vivo* que um inibidor da COX-1 e COX-2 não específico *versus* um inibidor específico da COX-2 têm no crescimento ósseo e diferenciação tecidual. O estudo consistiu em colocar cirurgicamente implantes do tipo câmara de teste de drogas (DTC ou “*Drug Test Chambers*”) de forma unilateral nas tíbias de 8 coelhos adultos brancos da Nova Zelândia. Após um período de 6 semanas de osteointegração dos implantes, os tratamentos foram feitos durante 4 semanas cada, seguidos de colheita de amostras. No primeiro grupo, controlo 1, não foi administrado qualquer medicamento do tipo AINES por toma de água. No segundo grupo foi administrado uma dose oral de naproxeno sódico (um inibidor COX-1 e COX-2 não-seletivo) de 110 mg/kg por dia na água. O terceiro grupo, controlo 2, fez toma oral de água sem AINES. No quarto grupo foi dado rofecoxib (um inibidor da COX-2) numa dose de 12,5 mg por dia inserida diretamente na boca dos coelhos. Com a recolha das várias amostras, Goodman *et al.* (2002) verificou que a toma de naproxeno sódico e a toma de rofecoxib levaram a um decréscimo significativo no crescimento ósseo, além de diminuírem o número de células osteoclasto-like positivas. O rofecoxib ainda diminuiu a área de osteoblastos por secção, quando comparado com os dois grupos controlo. Com os resultados obtidos, Goodman *et al.* (2002) sugere que a formação óssea é suprimida pela administração oral de um AINES inibidor da COX-2. Os inibidores da COX-2 que são atualmente receitados para a artrite e outras patologias podem potencialmente atrasar a cicatrização de fraturas e o crescimento ósseo.

Goodman *et al.* (2005) solidificou a noção que os AINES têm um impacto considerável no metabolismo ósseo. No seu estudo, Goodman *et al.* (2005) colocou cirurgicamente implantes do tipo câmara de colheita de osso (“*Bone Harvest Chamber*”) de forma bilateral em coelhos adultos. Após a osteointegração da câmara, os tratamentos foram feitos durante 6 semanas cada, seguidos de colheita de amostras. No grupo de controlo não foi administrado qualquer medicamento do tipo AINES. No segundo grupo foi administrado uma dose oral de rofecoxib de 12,5 mg por dia apenas durante as primeiras 2 semanas, seguido de período de desmame. O terceiro grupo fez toma oral de 12,5 mg de rofecoxib durante as últimas 2 semanas, seguido de desmame. No quarto grupo, foi administrado oralmente rofecoxib durante a totalidade das 6 semanas. Com a recolha das várias amostras, Goodman *et al.* (2005) pode verificar que o terceiro grupo

apresentou estatisticamente menos crescimento ósseo quando comparado com o primeiro grupo, o de controlo. Os grupos que receberam rofecoxib de forma intermitente não apresentaram diferenças significativas comparativamente ao grupo de controlo.

Uma investigação examinou o efeito que a COX-2 tem na cicatrização óssea após a colocação cirúrgica de implantes dentários de titânio em fêmures de ratos machos “*wild-type*” (COX-2 (+/+)) e “*knockout*” (COX-2 (-/-)). Neste estudo, foi possível concluir que houve formação de osso mínimo à volta dos implantes nos ratos COX-2 (-/-), provando assim que a COX-2 é necessária e importante na adequada osteointegração dos implantes dentários (Chikazu et al., 2007).

2.3.1.2. Estudos em seres humanos

Winnett *et al.* (2014), realizou um estudo com pacientes de uma clínica dentária de pós-graduação universitária, entre os anos de 1979 e 2012 que se queixaram de falha na reabilitação com recurso a implantologia e uso frequente de AINES. Neste estudo, Winnett *et al.* (2014) constatou que destes pacientes, 104 com inicialmente 468 implantes dentários reportaram 238 falhas de implantes, dos quais 197 ou 42% foi devido a falha no processo de osteointegração. Do total de doentes, 60 tomavam AINES e experienciaram 44% de falha nos implantes, comparativamente a 38% de falha no grupo não-AINES. O grupo que tomava AINES teve 3,2 vezes mais casos de perda óssea radiográfica superior a 30% da altura vertical dos implantes remanescentes, e 1,9 vezes mais casos de falhas de “*cluster*” (falha de 50% ou mais dos implantes colocados), quando comparado com o grupo não-AINES. Com este estudo, Winnett *et al.* (2014) sugere que a osteointegração dos implantes dentários pode ser afetada negativamente por um efeito inibidor dos AINES na cicatrização óssea em pacientes vulneráveis.

Contudo, existem limitações como a falta de estudos e a existência de estudos contraditórios (Ouanounou et al., 2016).

Alissa *et al.* (2009) realizou um ensaio de controlo randomizado duplo-cego com a participação de 61 pacientes, com 31 no grupo do ibuprofeno, e 30 no grupo de controlo ou placebo. Foram inseridos cirurgicamente um total de 132 implantes dentários, 67 no grupo do ibuprofeno e 65 no grupo placebo. O estudo de Alissa *et al.* (2009) revelou que a administração oral de 600 mg de ibuprofeno quatro vezes por dia, durante sete dias não apresentou um efeito significativo na perda óssea após três e seis meses.

Embora alguns estudos claramente mostrem os efeitos diretos que os AINES podem ter na osteointegração, a sua grande maioria são estudos “*in vitro*” ou estudos feitos em animais, e deste modo não replicáveis em seres humanos (Ouanounou et al., 2016). Também há o problema de existirem estudos com alto risco de viés, suficientes para afetar a interpretação dos dados por eles produzidos (Luo et al., 2018).

Há por isso uma necessidade de estudos adicionais, prospetivos e retrospectivos a larga escala em seres humanos, e assim recomendado minimizar o uso de AINES no controlo da dor pós-operatória e edema, imediatamente e após a colocação cirúrgica de implantes dentários (Lupepsa et al., 2014; Ouanounou et al., 2016).

2.3.2. Influência dos glicocorticóides na osteointegração

Os glucocorticóides podem ter um efeito negativo na osteointegração dos implantes dentários, quando o seu uso é crónico e prolongado, podendo levar a perda óssea (Fu et al., 2012).

Os glucocorticóides diminuem a formação de osso e aumentam a reabsorção óssea (Lane & Lukert, 1998).

Os corticosteróides têm efeitos deletérios na remodelação e turnover ósseo, ao promoverem apoptose dos osteoblastos, e favorecerem a diferenciação de células da medula espinal em adipócitos (Fu et al., 2012). Todas estas alterações podem levar a uma redução da formação de osso, e assim criando um desequilíbrio que favorece a perda óssea (Ouanounou et al., 2016).

2.3.2.1. Estudos em animais

Yaghini *et al.* (2017) realizou um estudo em 8 cães adultos machos rafeiros, com idades compreendidas entre 16 e 20 meses, com peso de 11 a 13 quilogramas, cujos segundos, terceiros e quartos pré-molares inferiores foram extraídos e substituídos por seis implantes dentários colocados cirurgicamente na mandíbula. Após 3 meses de cicatrização, os cães foram divididos em grupos controlo, e grupos de estudo onde são medicados com 4 mg de prednisolona (um tipo de glicocorticóides) diariamente durante quatro semanas, e com 2 mg diárias durante quatro semanas. O grupo de controlo tinha 4 cães e o grupo de estudo tinha 4 cães. Yaghini *et al.* (2017) mediu o torque reverso e o contacto osso-implante em 4 cães, 2 de cada grupo, e pode concluir que havia um maior

contacto nos grupos de controlo comparativamente aos grupos que tomaram prednisolona. Neste estudo, Yaghini *et al.* (2017) constatou que a prednisolona tem o potencial de causar disrupção no processo de osteointegração de implantes dentários.

Um estudo foi realizado para clarificar os efeitos que a administração de esteróides tem na osteointegração de implantes de titânio. Foram utilizados 12 coelhos brancos da Nova Zelândia, com 8 semanas de idade, os seus incisivos inferiores foram extraídos com anestesia geral, e foram colocados cirurgicamente 2 implantes na metáfise da tíbia, e 2 implantes na mandíbula, em cada um dos coelhos. Os animais foram divididos em 2 grupos: um grupo de controlo que recebeu injeções salinas, e um grupo que recebeu prednisolona em 3 cursos de 4 dias consecutivos de injeções intramusculares antes e após a colocação de implantes. O estudo demonstrou que a densidade óssea no fémur e o torque de remoção dos implantes da tíbia eram significativamente mais baixos no grupo prednisolona. Não foi demonstrada qualquer diferença entre o torque de remoção dos implantes da mandíbula dos grupos prednisolona e controlo. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a administração de corticosteróides pode ter menos efeitos na osteointegração de implantes de titânio na mandíbula do que no osso da tíbia e fémur (Fujimoto *et al.*, 1998).

Uma investigação analisou os efeitos que o ácido zoledrónico (um bifosfonato) tem na osteointegração de implantes de titânio em coelhos com perda óssea induzida por glicocorticóides. Três grupos de seis coelhos da Nova Zelândia foram tratadas durante 18 semanas com solução salina, 0.35 mg/kg trissemanal de metilprednisolona, ou com metilprednisolona e uma dose única de 0.1 mg/kg de ácido zoledrónico. Um implante de titânio foi colocado cirurgicamente na tíbia esquerda de cada coelho, 6 semanas após receberem os medicamentos ou solução salina. Os animais foram sacrificados na 18^a semana. Com este estudo, Carvas *et al.* (2010) demonstrou que os glicocorticóides podem ser responsáveis por perda de óssea, osteoporose e problemas na osteointegração de implantes de titânio, mas que esses efeitos deletérios podem ser revertidos com uma dose única de ácido zoledrónico.

Keller *et al.* (2004) realizou em estudo no qual induziu osteoporose em coelhos com injeções intramusculares diárias de glucocorticóides na dose de 7,5 mg/kg durante 8 semanas, antes, em simultâneo, ou após colocação de implantes. Os resultados obtidos foram a perda de espessura no osso cortical, padrões irregulares no osso trabecular, e formação e mineralização dificultada de matriz extracelular. O contacto osso-implante também foi prejudicado. Keller *et al.* (2004) pôde concluir que a osteoporose induzida

por glucocorticóides pode afetar a osteointegração dos implantes, e afetar o sucesso da implantologia.

2.3.2.2. Estudos em seres humanos

Um caso clínico incluiu a reabilitação oral completa de uma paciente caucasiana de 74 anos com polimialgia reumática e uso prolongado de glucocorticóides. A reabilitação oral consistiu em extração de todas as peças dentárias e colocação imediata de implantes dentários. A paciente toma diariamente 10 mg de prednisona de manhã e 5 mg à noite, e encontra-se medicamente há mais de 1 ano, não tendo história de osteoporose nem de toma de bifosfonatos. Bencharit *et al.* (2010) sugere que o uso prolongado e sistêmico de glucocorticóides pode ter contribuído para um tipo 4 de qualidade óssea maxilar na paciente, dificultando a reabilitação com implantes. Além disso, o uso a longo prazo de corticosteróides pode levar a um atraso na cicatrização, criar entraves à osteointegração e sucesso da implantologia, e tornar o tratamento oral mais complicado e desafiante (Bencharit et al., 2010).

Contudo, ainda existem poucos estudos e ensaios clínicos de qualidade na literatura científica que evidenciem os efeitos exatos que as mudanças ao nível do metabolismo ósseo têm na osteointegração bem-sucedida a longo prazo de implantes dentários em seres humanos medicados com glicocorticóides (Ouanounou et al., 2016).

2.3.3. Influência dos DMARDS na osteointegração

Os DMARDS, em particular o metotrexato, já foram indicados como responsáveis por causar um atraso na cicatrização óssea (Friedlaender et al., 1984).

É um dado adquirido que a cicatrização óssea é fundamental para que o processo de osteointegração seja bem-sucedido (Kuzyk & Schemitsch, 2011). Tal facto, pode sugerir que os DMARDS possam ter implicações negativas na osteointegração de implantes dentários e no turnover e metabolismo ósseo (Masmoudi et al., 2020; Tavakoli et al., 2018).

2.3.3.1. Estudos em animais

Tavakoli *et al.* (2018) realizou um estudo com o objetivo de investigar o efeito que o metotrexato (um DMARD) em baixas doses tem no contacto osso-implante em cães. Foram extraídos de forma bilateral 6 pré-molares inferiores em 8 cães adultos de idades compreendidas entre 16 e 20 meses. Após 3 meses de cicatrização, foram colocados 6 implantes na mandíbula de cada um dos cães, 3 implantes em cada lado. Os animais foram divididos aleatoriamente num grupo de estudo (4 cães), no qual recebem 2.5 mg por semana de metotrexato oralmente bi ou trissemanalmente durante um período de 4 semanas; e num grupo de controlo (4 cães), no qual não receberam qualquer tipo de medicação. Os resultados de contacto osso-implante era significativamente maior no grupo de controlo do que no grupo de estudo. Tavakoli *et al.* (2018) concluiu que o metotrexato tem o potencial de interferir com o processo de osteointegração de implantes.

Porém, segundo os resultados obtidos no estudo levado a cabo por Carvas *et al.* (2011), o tratamento com metotrexato a baixas doses não afeta a osteointegração de implantes de titânio, sugerindo que este tipo de medicação é segura na implantologia.

2.3.3.2. Estudos em seres humanos

Cillo & Barbosa (2019) estudaram um caso clínico que detalha o percurso terapêutico de um indivíduo de 55 anos, que toma adalimumab (um DMARD) bissemanalmente de forma subcutânea e tem cinco implantes dentários inferiores. O indivíduo queixou-se de drenagem purulenta intraoral dos cinco implantes dentários, com infeções submentais e submandibulares, duas semanas após cirurgia de colocação dos implantes. O tratamento das infeções incluiu a drenagem e remoção de todos os implantes, e desbridamento do osso mandibular necrótico. A cicatrização após o tratamento foi total e sem complicações. Cillo & Barbosa (2019) concluiu que pacientes medicados com adalimumab podem desenvolver infeção severa com perda de implantes e osso.

Os inibidores da TNF- α são um tipo de DMARDS que inibem a citocina pro-inflamatória TNF- α . Na sua revisão sistemática, Sacco *et al.* (2020) sugere que alguns pacientes tratados com DMARDS inibidores da TNF- α podem potencialmente desenvolver osteonecrose e osteomielite da mandíbula.

Um caso clínico analisou o facto de a Artrite Reumatóide e os DMARDS poderem ser ou não uma contraindicação para a reabilitação com implantes. O caso clínico refere-se a uma paciente feminina de 33 anos, com fratura radicular e perda do dente 14, com Artrite Reumatóide diagnosticada em 2014, a fazer toma de 15 a 20 mg de metotrexato uma vez por semana. Foi-lhe colocado cirurgicamente um implante dentário do sistema Neo CMI (Neo Biotech, Korea). Quatro anos após a osteointegração, verificou-se uma perda óssea vertical de 1 a 2 mm, contudo o implante dentária encontrava-se estável e com uma boa osteointegração. A paciente, mesmo tendo Artrite Reumatóide e fazendo medicação com DMARD, não apresentava efeitos adversos que afetassem a cicatrização do implante dentário, nem tinha um pior prognóstico (Masmoudi et al., 2020).

Kim *et al.* (2019) estudou um caso clínico no qual evidenciou como a Artrite Reumatóide e os DMARDS funcionam como fatores de risco e as suas implicações na reabilitação oral de pacientes com recurso a implantes dentários. O caso clínico consistiu no tratamento de uma paciente com mais de 60 anos, com osteonecrose na região anterior da mandíbula após colocação cirúrgica de implantes dentários, com história médica de hipertensão, osteoporose, e Artrite Reumatóide. A paciente queixava-se de dor, sangramento gengival, osso mandibular exposto e dormência no lado direito do mento. A doente estava medicada com metotrexato. Neste estudo, Kim *et al.* (2019) sugere que muitos pacientes com Artrite Reumatóide experienciam osteoporose, potencialmente causada por toma de medicamentos como DMARDS, que levam, posteriormente, a alterações no metabolismo ósseo, inibição de angiogénese e infeções bacterianas, que podem prejudicar a cicatrização à volta dos implantes dentários e a sua osteointegração.

Shokri *et al.* (2017) elaborou 2 casos clínicos com o objetivo de averiguar a taxa de sucesso de implantes em pacientes com Artrite Reumatóide medicados com DMARDS. O primeiro caso clínico foi o de uma mulher de 65 anos com edentulismo total que toma metotrexato na dose de 2.5 mg bissemanal durante 14.5 anos. O médico dentista responsável colocou cirurgicamente 8 implantes da marca Biodenta, 4 na maxila e 4 na mandíbula. Após 4 meses, foi colocada carga nos implantes e fabricadas sobredentaduras. O segundo caso clínico descreve as etapas de tratamento de uma mulher de 51 anos com Artrite Reumatóide severa que toma 2.5 mg de metotrexato bissemanal durante 13 anos. Foram-lhe colocados cirurgicamente um total de 6 implantes, e após 4 meses de cicatrização foi a fase de carga e, posteriormente colocação de coroas fixas e pontes. Três meses após a implantologia, foi registada perda óssea de 2-3 mm em torno de alguns dos

implantes superiores, contudo continuavam estáveis e funcionais. Com este estudo, Shokri *et al.* (2017) revelou ser possível a osteointegração bem-sucedida de implantes dentários em dois pacientes com Artrite Reumatóide com uso prolongado de DMARDS, que são fármacos conhecidos pela sua capacidade de interferir com a osteointegração.

III. CONCLUSÃO

A Artrite Reumatóide é uma patologia de natureza complexa, que afeta uma grande parte da população mundial. Acarreta manifestações intra e extra-articulares, tendo impacto na vida dos indivíduos.

O seu tratamento inclui, entre outras terapêuticas, o tratamento farmacológico com AINES, corticosteróides e DMARDs. Estas três categorias de medicamentos não são isentas de efeitos prejudiciais, sendo que um deles é o seu potencial de acelerar a perda óssea e o seu possível impacto negativo na osteointegração.

Existem vários estudos que revelam os efeitos que estes medicamentos têm na osteointegração de implantes dentários, usados no tratamento de edentulismo nos indivíduos, e o facto de tornarem o processo de reabilitação oral mais desafiante para o médico dentista, podendo ter impacto na qualidade de vida destes pacientes.

Contudo, existem poucos estudos realizados em seres humanos, e existem estudos contraditórios, que sugerem que este tipo de medicações, AINES, glicocorticóides e DMARDS podem não ser assim tão prejudiciais para o sucesso da implantologia.

No entanto, os profissionais de saúde, e em particular os médicos dentistas, devem estar cientes dos seus potenciais riscos, e tomar medidas adequadas para os reduzir, nomeadamente monitorizar os efeitos adversos que possam ir surgindo, adequar as doses dos medicamentos, antes, durante e após a reabilitação com implantes dentários.

Estes cuidados redobrados vão contribuir para um decréscimo no número de complicações e efeitos nefastos, assegurar um nível ósseo saudável, e assim possibilitar a sobrevivência e aumento da taxa de sucesso da reabilitação com implantes dentários, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abbasi, M., Mousavi, M. J., Jamalzahi, S., Alimohammadi, R., Bezvan, M. H., Mohammadi, H., & Aslani, S. (2019). Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), 10018–10031. <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>
- Achilleos, A., & Trainor, P. A. (2015). Mouse Models of Rare Craniofacial Disorders. In *Current Topics In Developmental Biology* (1ª Edição, pp. 413–458). Academic Press - Elsevier.
- Al-Ghamdi, A., & Attar, S. M. (2009). Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: A hospital-based study. *Annals of Saudi Medicine*, 29(3), 189–193. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.51774>
- Albrektsson, T., & Hansson, H. A. (1986). An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces. *Biomaterials*, 7(3), 201–205. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(86\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0142-9612(86)90103-1)
- Ali, Y. (2018). Rheumatologic tests: A primer for family physicians. *American Family Physician*, 98(3), 164–170.
- Alissa, R., Sakka, S., Oliver, R., Horner, K., Esposito, M., Worthington, H. V., & Coulthard, P. (2009). Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: A randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *European Journal of Oral Implantology*, 2(3), 185–199.
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (1994). Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ*, 308(6943), 1552. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1552>.
- Amano, Y., Lee, S. W., & Allison, A. C. (1993). Inhibition by glucocorticoids of the formation of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6: mediation by decreased mRNA stability. *Molecular Pharmacology*, 43(2), 176–182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8429822/>
- Amos, R. S., Crockson, R. A., Crockson, A. P., Walsh, L., & McConkey, B. (1978). Rheumatoid arthritis: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate during initial treatment. *British Medical Journal*, 1(6124), 1396. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6124.1396>
- Angelini, J., Talotta, R., Roncato, R., Fornasier, G., Barbiero, G., Cin, L. D., Brancati, S., & Scaglione, F. (2020). JAK-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A

- focus on the present and an outlook on the future. *Biomolecules*, 10(7), 1–40. <https://doi.org/10.3390/biom10071002>
- Arikawa, T., Omura, K., & Morita, I. (2004). Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 200(3), 400–406. <https://doi.org/10.1002/jcp.20031>
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S., Medsger Jr, T. A., Mitchell, D. M., Neustadt, D. H., Pinals, R. S., Schaller, J. G., Sharp, J. T., Wilder, R. L., & Hunder, G. G. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 31(3), 315–324. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Baert, F. J., & Rutgeerts, P. R. (2001). Glucocorticoids in the control of inflammatory bowel disease. In Birkhäuser (Ed.), *Glucocorticoids - Milestones in drug therapy* (1^a Edição, pp. 191–200). Springer Basel AG. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8348-1_12
- Bailey, J. M. (1991). New mechanisms for effects of anti-inflammatory glucocorticoids. *BioFactors*, 3(2), 97–102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832865/>
- Balsa, A., Cabezón, A., Orozco, G., Cobo, T., Miranda-Carus, E., López-Nevot, M. Á., Vicario, J. L., Martín-Mola, E., Martín, J., & Pascual-Salcedo, D. (2010). Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Research & Therapy*, 12(2), 1–8. <https://doi.org/10.1186/ar2975>
- Bassam, M., & Mayank, V. (2012). Steroids in Asthma: Friend or Foe. In *Glucocorticoids: New recognition of our familiar friend* (1^a Edição, pp. 569–592). InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/50536>
- Bencharit, S., Reside, G. J., & Howard-Williams, E. L. (2010). Complex prosthodontic treatment with dental implants for a patient with polymyalgia rheumatica: a clinical report. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 25(6), 1241–1245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197503>
- Berardicurti, O., Ruscitti, P., Pavlych, V., Conforti, A., Giacomelli, R., & Cipriani, P. (2020). Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(6), 593–604. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772055>
- Berlinberg, A. J., Trost, J. R., & Bilal, J. (2017). Rheumatoid Arthritis: Issues for Older

- Adults. In *Elder Care*. The University of Arizona - Arizona Center on Aging. <https://www.uofazcenteronaging.com/care-sheet/providers/rheumatoid-arthritis-issues-older-adults>
- Birtane, M., Yavuz, S., & Taştekin, N. (2017). Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World Journal of Methodology*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.5662/wjm.v7.i1.1>
- Bouchedoub, Y., Djenouhat, K., Rachedi, N., Babasaci, R., Ali, L. O., Salah, K., Kherrache, R., Kherbeche, M., Khlifati, A., Guernou, F. Z., Benzitouni, A., Semmana, M., & Meghlaoui, A. (2020). Association des marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde chez les lupiques. S’agit-il d’un rhupus? *Annales de Biologie Clinique*, 78(2), 201–205. <https://doi.org/10.1684/abc.2020.1518>
- Boutry, N., Morel, M., Flipo, R.-M., Demondion, X., & Cotten, A. (2007). Early Rheumatoid Arthritis: A Review of MRI and Sonographic Findings. *American Journal of Roentgenology*, 189(6), 1502–1509. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2548>
- Boyce, B F, Hughes, D. E., Wright, K. R., Xing, L., & Dai, A. (1999). Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Laboratory Investigation*, 79(2), 83–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10068197/>
- Boyce, Brendan F, & Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
- Branemark, P.-I. (2005). *The Osseointegration Book : From Calvarium to Calcaneus* (1^a Edição). Quintessence Publishing.
- Brezinski, E. A., & Armstrong, A. W. (2015). An evidence-based review of the mechanism of action, efficacy, and safety of biologic therapies in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Current Medicinal Chemistry*, 22(16), 1930–1942. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150429111804>
- Brosnan, M. E., & Brosnan, J. T. (2007). Orotic acid excretion and arginine metabolism. *The Journal of Nutrition*, 137(6), 1656–1661. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1656s>
- Buser, D., Ingimarsson, S., Dula, K., Lussi, A., Hirt, H. P., & Belser, U. C. (2002). Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 22(2), 109–117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12019706/>

- Cappuzzo, K. A. (2008). Diagnosis and treatment of early active rheumatoid arthritis. *The Consultant Pharmacist*, 23(12), 956–961. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2008.956>
- Capulli, M., Paone, R., & Rucci, N. (2014). Osteoblast and osteocyte: Games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>
- Cardoso, A., Branco, J. C., Silva, J. A. P., Cruz, M., & Costa, M. M. (2005). Regras de Ouro em Reumatologia. In *Direcção-Geral da Saúde*.
- Carvalho, W. A., Carvalho, R. D. S., & Rios-Santos, F. (2004). Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 54(3), 448–464. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942004000300017>
- Carvas, J. B., Pereira, R. M. R., Bonfá, E., Silveira, C. A., Lima, L. L., Caparbo, V. de F., & de Mello, S. B. V. (2011). No deleterious effect of low dose methotrexate on titanium implant osseointegration in a rabbit model. *Clinics*, 66(6), 1055–1059. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000600023>
- Carvas, J. S. B., Pereira, R. M. R., Caparbo, V. F., Fuller, P., Silveira, C. A., Lima, L. A. P., Bonfa, E., & Mello, S. B. V. (2010). A single dose of zoledronic acid reverses the deleterious effects of glucocorticoids on titanium implant osseointegration. *Osteoporosis International*, 21(10), 1723–1729. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1125-5>
- Chalmers, P. N., Sherman, S. L., Raphael, B. S., & Su, E. P. (2011). Rheumatoid synovectomy: Does the surgical approach matter? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(7), 2062–2071. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1744-3>
- Chemin, K., Gerstner, C., & Malmström, V. (2019). Effector functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation-lessons from rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 10(March), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00353>
- Cherascu, B. (2011). Diagnosing rheumatoid arthritis. *Virtual Mentor*, 13(5), 295–298. <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.5.cprl1-1105>.
- Chikazu, D., Tomizuka, K., Ogasawara, T., Saijo, H., Koizumi, T., Mori, Y., Yonehara, Y., Susami, T., & Takato, T. (2007). Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(5), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.11.011>
- Choy, E. H. S., Chikanza, I. C., Kingsley, G. H., Corrigan, V., & Panayi, G. S. (1992).

- Treatment of Rheumatoid Arthritis with Single Dose or Weekly Pulses of Chimaeric Anti-CD4 Monoclonal Antibody. *Scandinavian Journal of Immunology*, 36(2), 291–298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1992.tb03102.x>
- Cillo, J. E., & Barbosa, N. (2019). Adalimumab-Related Dental Implant Infection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(6), 1165–1169. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.01.033>
- Clement, N. D., Breusch, S. J., & Biant, L. C. (2012). Lower limb joint replacement in rheumatoid arthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-7-27>
- Costa, T. M. (2018). *Pré-Requisitos Iniciais Em Um Planejamento De Reabilitação Oral Com Implantes*. Universidade Federal de Minas Gerais.
- Crockett, J. C., Mellis, D. J., Scott, D. I., & Helfrich, M. H. (2011). New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporosis International*, 22(1), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1272-8>
- Cunha, K. Z. (2017). *Repercussão da periodontite na reabilitação oral de implantes dentários*. Universidade Fernando Pessoa.
- Damoulis, P. D., & Hauschka, P. V. (1997). Nitric oxide acts in conjunction with proinflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(3), 412–422. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.3.412>
- Damsky, W., Peterson, D., Ramseier, J., Al-Bawardy, B., Chun, H., Proctor, D., Strand, V., Flavell, R. A., & King, B. (2021). The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(3), 814–826. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.022>
- Das, S., & Padhan, P. (2017). An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 8(3), 81–86. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_194_16
- Davies, J. A. (2008). Arachidonic acid. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–4. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.63337-9>
- Davies, J. E., Lowenberg, B., & Shiga, A. (1990). The bone-titanium interface in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research*, 24(10), 1289–1306. <https://doi.org/10.1002/jbm.820241003>
- Dawson, A. L., Riehle-Colarusso, T., Reefhuis, J., & Arena, J. F. (2014). Maternal exposure to methotrexate and birth defects: A population-based study. *American*

- Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(9), 2212–2216.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36625>
- Dental Implant Market Size, Share & Trends Analysis Report By Implants Type (Titanium, Zirconium), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA), And Segment Forecasts, 2021 - 2028*. (2021). Grand View Research. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dental-implants-market>
- Domingues, E., & Cordeiro, I. (2019). Anti-Inflamatórios Não Esteróides - O que precisa saber. In *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*.
- Dörner, T., Egerer, K., Feist, E., & Burmester, G. R. (2004). Rheumatoid factor revisited. *Current Opinion in Rheumatology*, 16(3), 246–253.
<https://doi.org/10.1097/00002281-200405000-00013>
- Ferraz-Amaro, I., Machín, S., Carmona, L., González-Alvaro, I., & Díaz-González, F. (2009). Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatologia Clinica*, 5(6), 252–258. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.12.015>
- Filippucci, E., Iagnocco, A., Meenagh, G., Riente, L., Sedie, A. D., Bombardieri, S., Valesini, G., & Grassi, W. (2007). Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25(1), 5–10.
<https://iris.unito.it/handle/2318/1613120#.YTekIRnivIU>
- Fiore, S. (2004). Arachidonic Acid. In *Encyclopedia of Gastroenterology* (1ª Edição, pp. 111–113). Elsevier. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54596-2_200114
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. D. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015, 17.
<https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Fox, R. I. (1993). Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 23(2), 82–91. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(10\)80012-5](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(10)80012-5)
- Freeston, J. E., Bird, P., & Conaghan, P. G. (2009). The role of MRI in rheumatoid arthritis: research and clinical issues. *Current Opinion in Rheumatology*, 21(2), 95–101. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832498f0>
- Friedlaender, G. E., Tross, R. B., Doganis, A. C., Kirkwood, J. M., & Baron, R. (1984).

- Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 66(4), 602–607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6707039/>
- Fu, J. H., Bashutski, J. D., Al-Hezaimi, K., & Wang, H. L. (2012). Statins, glucocorticoids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Their influence on implant healing. *Implant Dentistry*, 21(5), 362–367. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182611ff6>
- Fujimoto, T., Niimi, A., Sawai, T., & Ueda, M. (1998). Effects of Steroid-Induced Osteoporosis on Osseointegration of Titanium Implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13(2), 183–189.
- Gadangi, P., Langaker, M., & Naime, D. (1996). The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *The Journal of Immunology*, 156, 1937–1941.
- Gao, X., Fraulob, M., & Haïat, G. (2019). Biomechanical behaviours of the bone-implant interface: A review. *Journal of the Royal Society Interface*, 16(156), 20. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0259>
- Geng, J. P., Tan, K. B., & Liu, G. R. (2001). Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(6), 585–598. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.115251>
- Giannoudis, P. V., MacDonald, D. A., Matthews, S. J., Smith, R. M., Furlong, A. J., & De Boer, P. (2000). Nonunion of the femoral diaphysis. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 82(5), 655–658. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82B5.9899>
- Goeldner, I., Skare, T. L., Reason, I. T. D. M., & Utiyama, S. R. D. R. (2011). Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 47(5), 495–503. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000500002>
- Goldberg, A. C., & Rizzo, L. V. (2015). MHC structure and function - antigen presentation. Part 1. *Einstein*, 13(1), 153–156. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3122>
- González-Gay, M. A., Rodríguez-Valverde, V., Blanco, R., Fernández-Sueiro, J. L., Armona, J., Figueroa, M., & Martínez-Taboada, V. M. (1997). Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate. A more benign syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 157(3), 317–320. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440240081012>

- Goodman, S. B., Ma, T., Mitsunaga, L., Miyanishi, K., Genovese, M. C., & Smith, R. L. (2005). Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 72(3), 279–287. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30231>
- Goodman, S., Ma, T., Trindade, M., Ikenoue, T., Matsuura, I., Wong, N., Fox, N., Genovese, M., Regula, D., & Smith, R. L. (2002). COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(6), 1164–1169. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00079-7](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00079-7)
- Goppelt-Struebe, M., Wolter, D., & Resch, K. (1989). Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclo-oxygenase / PGE isomerase. *British Journal of Pharmacology*, 98(4), 1287–1295. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12676.x>
- Greenspan, A., & Gershwin, M. E. (2017). *Imaging in Rheumatology: A Clinical Approach* (1ª Edição). Wolters Kluwer.
- Gregersen, P. K., Silver, J., & Winchester, R. J. (1987). The Shared Epitope Hypothesis - An Approach to Understanding the Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 30(11), 1205–1212.
- Haddad, I. K. (2000). Temporomandibular joint osteoarthritis. Histopathological study of the effects of intra-articular injection of triamcinolone acetonide. *Saudi Medical Journal*, 21(7), 675–679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11500733/>
- Harrison, C., & Vannucchi, A. M. (2012). Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. *Therapeutic Advances in Hematology Review*, 3(6), 341–354. <https://doi.org/10.1177/2040620712459746>
- Hoffbrand, A. V., & Steensma, D. P. (2019). *Hoffbrand's Essential Haematology* (8ª Edição). Wiley-Blackwell.
- Holroyd, C. R., Seth, R., Bukhari, M., Malaviya, A., Holmes, C., Curtis, E., Chan, C., Yusuf, M. A., Litwic, A., Smolen, S., Topliffe, J., Bennett, S., Humphreys, J., Green, M., & Ledingham, J. (2019). The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 58(2), e3–e42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key208>
- Jacobson, J. A., Girish, G., Jiang, Y., & Resnick, D. (2008). Radiographic evaluation of arthritis: Inflammatory conditions. *Radiology*, 248(2), 378–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2482062110>

- Jacoby, R. K., Jayson, M. I. V., & Cosh, J. A. (1973). Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with 11-year Follow-up. *British Medical Journal*, 2, 96–100. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5858.96>
- Javed, F., & Romanos, G. E. (2018). *Evidence-based Implant Dentistry and Systemic Conditions* (1ª Edição). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119212270>
- Jivraj, S., Chee, W., & Corrado, P. (2006). Treatment planning of the edentulous maxilla. *British Dental Journal*, 201(5), 261–279. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4813952>
- Johnson, J. (2014). *Patient Smart - Patient Education Center*.
- Kalyvas, D. G., & Tarenidou, M. (2008). Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. *Journal of Oral Science*, 50(3), 239–246. <https://doi.org/10.2334/josnurd.50.239>
- Kapitány, A., Zilahi, E., Szántó, S., Szücs, G., Szabó, Z., Végvári, A., Rass, P., Sipka, S., Szegedi, G., & Szekanecz, Z. (2005). Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1051, 263–270. <https://doi.org/10.1196/annals.1361.067>
- Kavanaugh, A., Tomar, R., Reveille, J., Solomon, D. H., & Homburger, H. A. (2000). Guidelines for clinical use of the Antinuclear Antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124(1), 71–81. <https://doi.org/10.5858/2000-124-0071-gfcuot>
- Keller, J. C., Stewart, M., Roehm, M., & Schneider, G. B. (2004). Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(5), 687–694.
- Keystone, E. C., & Haraoui, B. (2005). Future molecular targets. In *Antirheumatic Therapy: Actions and Outcomes* (1ª Edição, pp. 69–80). Birkhäuser Verlag.
- Kim, M.-A., Lee, Y.-A., Noh, K.-T., Ohe, J.-Y., Lee, J.-W., Jung, J., Bak, J., & Kwon, Y.-D. (2019). Rehabilitation using implants in a patient with Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and possible role of rheumatoid arthritis as a co-morbidity : report of a case. *Journal of Dental Implant Research*, 38(3), 82–88.
- Kirwan, J. R. (2001). Systemic glucocorticoids in chronic arthritis. In Birkhäuser (Ed.), *Glucocorticoids - Milestones in drug therapy* (1ª Edição, pp. 175–190). Springer Basel AG. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8348-1_11
- Klinge, B., Lundström, M., Rosén, M., Bertl, K., Klinge, A., & Stavropoulos, A. (2018). Dental Implant Quality Register - A possible tool to further improve implant treatment and outcome. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 145–151.

- <https://doi.org/10.1111/clr.13268>
- Kobak, S., & Bes, C. (2018). An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 10(1), 3–11. <https://doi.org/doi.org/10.1177/1759720X17740075>
- Koopman, W. J., & Moreland, L. W. (2005). *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* (15^a Edição). Lippincott Williams & Wilkins.
- Kuzyk, P. R. T., & Schemitsch, E. H. (2011). The basic science of peri-implant bone healing. *Indian Journal of Orthopaedics*, 45(2), 108–115. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.77129>
- Lane, N. E., & Lukert, B. (1998). The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(2), 465–483. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70017-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70017-7)
- Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D., & Plebani, M. (2020). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(1), 14–29. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>
- Lee, D. M., & Weinblatt, M. E. (2001). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 358, 903–911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5)
- Lee, S.-H., Rho, J., Jeong, D., Sul, J.-Y., Kim, T., Kim, N., Kang, J.-S., Miyamoto, T., Suda, T., Lee, S.-K., Pignolo, R. J., Koczon-Jaremko, B., Lorenzo, J., & Choi, Y. (2006). v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. *Nature Medicine*, 12(12), 1403–1409. <https://doi.org/10.1038/nm1514>
- Lee, S. W. (2012). Physical Examination of Arthritis. *The Korean Journal of Medicine*, 83(2), 162–173. <https://doi.org/10.3904/kjm.2012.83.2.162>
- Linder, L. (1985). High-resolution microscopy of the implant-tissue interface. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 56(3), 269–272. <https://doi.org/10.3109/17453678508993011>
- Lindhe, J., Bressan, E., Cecchinato, D., Corrá, E., Toia, M., & Liljenberg, B. (2013). Bone tissue in different parts of the edentulous maxilla and mandible. *Clinical Oral Implants Research*, 24(4), 372–377. <https://doi.org/10.1111/clr.12064>
- Longhini, R., De Oliveira, P. A., Faloni, A. P. D. S., Sasso-Cerri, E., & Cerri, P. S. (2013). Increased apoptosis in osteoclasts and decreased RANKL immunoeexpression in periodontium of cimetidine-treated rats. *Journal of Anatomy*, 222(2), 239–247.

- <https://doi.org/10.1111/joa.12011>
- Longhini, R., De Oliveira, P. A., Sasso-Cerri, E., & Cerri, P. S. (2014). Cimetidine Reduces Alveolar Bone Loss in Induced Periodontitis in Rat Molars. *Journal of Periodontology*, 85(8), 1115–1125. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130453>
- Luo, J. D., Miller, C., Jirjis, T., Nasir, M., & Sharma, D. (2018). The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*, 4(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40729-018-0141-7>
- Lupepsa, A. C., Katherine, P., Sanchez, V., Baller, E. M., Moro, M. G., Tostes, A. F., Gevert, M. V., Baglie, S., Cesar, G., & Franco, N. (2014). Importância biológica da ciclooxigenase (cox) e o efeito de anti-inflamatórios na osseointegração. *Brazilian Journal of Periodontology*, 24(4), 39–43.
- Maas, M. C. (2008). Bones and Teeth, Histology of. In *Encyclopedia of Marine Mammals* (2^a Edição, pp. 124–129). Academic Press - Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373553-9.00034-1>
- Mager, D. E., Moledina, N., & Jusko, W. J. (2003). Relative immunosuppressive potency of therapeutic corticosteroids measured by whole blood lymphocyte proliferation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(7), 1521–1525. <https://doi.org/10.1002/jps.10402>
- Maia, L. C., Costa, S. de M., Martelli, D. R. B., & Caldeira, A. P. (2020). Edentulismo total em idosos: envelhecimento ou desigualdade social? *Revista Bioética*, 28(1), 173–181. <https://doi.org/10.1590/1983-80422020281380>
- Marcucci, E., Bartoloni, E., Alunno, A., Leone, M. C., Cafaro, G., Luccioli, F., Valentini, V., Valentini, E., La Paglia, G. M. C., Bonifacio, A. F., & Gerli, R. (2018). Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 70(4), 212–224. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2018.1106>
- Marks, S. C., & Popoff, S. N. (1988). Bone Cell Biology: The Regulation of Development, Structure, and Function in the Skeleton. *The American Journal of Anatomy*, 183(1), 1–44. <https://doi.org/10.1002/aja.1001830102>
- Masmoudi, R., Jegham, H., Ouertani, H., & Bassem Khattech, M. (2020). Four Year Follow Up of Immediate Provisionalization of Osseointegrated Dental Implant in Patient with Rheumatoid Polyarthritis. *Acta Scientific Dental Sciences*, 4(10), 53–56. <https://doi.org/10.31080/asds.2020.04.0940>
- Massalska, M., Maslinski, W., & Ciechomska, M. (2020). Small Molecule Inhibitors in

- the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Beyond: Latest Updates and Potential Strategy for Fighting COVID-19. *Cells*, 9(8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cells9081876>
- Mateen, S., Moin, S., Shahzad, S., & Khan, A. Q. (2017). Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLoS ONE*, 12(6), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178879>
- Mathsson, L., Lampa, J., Mullazehi, M., & Rönnelid, J. (2006). Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce Fc γ RIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor- α by peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Research and Therapy*, 8(3), 1–10. <https://doi.org/10.1186/ar1926>
- Mathsson, L., Mullazehi, M., Wick, M. C., Sjöberg, O., Van Vollenhoven, R., Klareskog, L., & Rönnelid, J. (2008). Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis and Rheumatism*, 58(1), 36–45. <https://doi.org/10.1002/art.23188>
- Mavrogenis, A. F., Dimitriou, R., Parvizi, J., & Babis, G. C. (2009). Biology of implant osseointegration. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 9(2), 61–71.
- McInnes, I. B., Byers, N. L., Higgs, R. E., Lee, J., Macias, W. L., Na, S., Ortmann, R. A., Rocha, G., Rooney, T. P., Wehrman, T., Zhang, X., Zuckerman, S. H., & Taylor, P. C. (2019). Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1964-1>
- Medline Plus. (2017). *Methotrexate*. U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682019.html>
- Minet, M., Dufour, M.-E., & Lacroute, F. (1992). Cloning and sequencing of a human cDNA coding for dihydroorotate dehydrogenase by complementation of the corresponding yeast mutant. *Gene*, 121(2), 393–396. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(92\)90150-N](https://doi.org/10.1016/0378-1119(92)90150-N)
- Misra, D. P., Gasparyan, A. Y., & Zimba, O. (2020). Benefits and adverse effects of hydroxychloroquine, methotrexate and colchicine: searching for repurposable drug candidates. *Rheumatology International*, 40(11), 1741–1751. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04694-2>
- Mountziaris, P. M., & Mikos, A. G. (2008). Modulation of the inflammatory response for

- enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Engineering: Part B*, 14(2), 179–186. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0038>
- Murai, K., Takeshita, F., Ayukawa, Y., Kiyoshima, T., Suetsugu, T., & Tanaka, T. (1996). Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats. *Journal of Biomedical Materials Research*, 30(4), 523–533. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199604\)30:4<523::AID-JBM11>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199604)30:4<523::AID-JBM11>3.0.CO;2-I)
- Murphy, L., Cooper, S., Kuruvilla, S., & Tompkins, R. B. (2018). How accurate is C-reactive protein in diagnosing rheumatoid arthritis? *Evidence-Based Practice*, 21(7), E13. <https://doi.org/10.1097/01.ebp.0000545210.37227.6f>
- Murtaza, G., Karim, S., Najam-Ul-Haq, M., Ahmad, M., Ismail, T., Khan, S. A., Asad, M. H. H. Bin, & Hussain, I. (2014). Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), 139–143.
- Nanci, A., McCarthy, G. F., Zalzal, S., Clokie, C. M. L., Warshawsky, H., & McKee, M. D. (1994). Tissue response to titanium implants in the rat tibia: Ultrastructural, immunocytochemical and lectin-cytochemical characterization of the bone-titanium interface. *European Cells & Materials Journal*, 4, 1–30.
- Narváez, J. A., Narváez, J., De Lama, E., & De Albert, M. (2010). MR Imaging of Early. *Radiographics*, 30(1), 143–163. <https://doi.org/10.1148/rg.301095089>
- Nessen, T., Opava, C. H., Martin, C., & Demmelmaier, I. (2018). Physiotherapists' management of challenging situations in guiding people with rheumatoid arthritis to health-enhancing physical activity. *Physiotherapy Theory and Practice*, 35(1), 31–39. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1434847>
- Nyfors, A., & Poulsen, H. (1977). Morphogenesis of fibrosis and cirrhosis in methotrexate-treated patients with psoriasis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1(3), 235–243. <https://doi.org/10.1097/00000478-197709000-00005>
- O'Dell, J. R. (2005). Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. In *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* (15^a Edição, pp. 1165–1194). Lippincott Williams & Wilkins.
- O'Dell, J. R., Imboden, J. B., & Miller, L. D. (2013). Rheumatoid Arthritis. In *CURRENT Diagnosis & Treatment: Rheumatology* (3^a Edição, pp. 139–150). McGraw-Hill Education.
- Oliver, A. M., & St. Clair, E. W. (2008). Rheumatoid Arthritis: Treatment and Assessment. In *Primer on the Rheumatic Diseases* (13^a Edição, pp. 133–141).

Springer.

- Online Etymology Dictionary. (2021). *rheumatoid* (adj.). https://www.etymonline.com/word/rheumatoid#etymonline_v_37295
- Ouanounou, A., Hassanpour, S., & Glogauer, M. (2016). The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *Journal of the Canadian Dental Association*, 82, 1–8.
- Pablos, A. B., Ramalho, S. A., König, B., Furuse, C., de Araújo, V. C., & Cury, P. R. (2008). Effect of Meloxicam and Diclofenac Sodium on Peri-Implant Bone Healing in Rats. *Journal of Periodontology*, 79(2), 300–306. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070301>
- Pagana, K. D., Pagana, T. J., & Pagana, T. N. (2020). *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference* (15ª Edição). Elsevier.
- Parente, L. (2001). The development of synthetic glucocorticoids. In Birkhäuser (Ed.), *Glucocorticoids - Milestones in drug therapy* (1ª Edição, pp. 35–51). Springer Basel AG. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8348-1_3
- Poturoglu, S., Ormeci, A. C., & Duman, A. E. (2016). Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 7(4), 490–502. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i4.490>
- Przepiera-Będzak, H., Fischer, K., & Brzosko, M. (2016). Extra-Articular Symptoms in Constellation with Selected Serum Cytokines and Disease Activity in Spondyloarthritis. *Mediators of Inflammation*, 2016, 7. <https://doi.org/10.1155/2016/7617954>
- Puleo, D. A., & Nanci, A. (1999). Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials*, 20(23–24), 2311–2321. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00160-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00160-X)
- Raptopoulou, A., Sidiropoulos, P., Katsouraki, M., & Boumpas, D. T. (2007). Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 44(4), 339–363. <https://doi.org/10.1080/10408360701295623>
- ReumaCensus. (2013). *EpiReumaPt - Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal*. 8. http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf
- Ribeiro, F. V., Nociti, F. H., Sallum, E. A., & Casati, M. Z. (2009). Effect of aluminum

- oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 24(2), 226–233.
- Ribeiro, F. V., César-Neto, J. B., Nociti, F. H., Sallum, E. A., Sallum, A. W., De Toledo, S., & Casati, M. Z. (2006). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor May Impair Bone Healing Around Titanium Implants in Rats. *Journal of Periodontology*, 77(10), 1731–1735. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.060119>
- Roland, P. N., Mignot, S. G., Bruns, A., Hurtado, M., Palazzo, E., Hayem, G., Dieudé, P., Meyer, O., & Martin, S. C. (2008). Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Research and Therapy*, 10(6), 7. <https://doi.org/10.1186/ar2570>
- Sacco, R., Shah, S., Leeson, R., Moraschini, V., de Almeida Barros Mourão, C. F., Akintola, O., & Lalli, A. (2020). Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.09.023>
- Sakakura, C. E., Marcantonio, E., Wenzel, A., & Scaf, G. (2007). Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: A radiographic study in rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, 18(1), 34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01253.x>
- Sato, Y., Kitagawa, N., & Isobe, A. (2020). Current Consensus of Dental Implants in the Elderly - What Are the Limitations? *Current Oral Health Reports*, 7(3), 321–326. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00268-0>
- Sato, Y., Koyama, S., Ohkubo, C., Ogura, S., Kamijo, R., Sato, S., Aida, J., Izumi, Y., Atsumi, M., Isobe, A., Baba, S., Ikumi, N., & Watanabe, F. (2018). A preliminary report on dental implant condition among dependent elderly based on the survey among Japanese dental practitioners. *International Journal of Implant Dentistry*, 4(14), 6. <https://doi.org/10.1186/s40729-018-0125-7>
- Sauerland, U., Becker, H., Seidel, M., Schotte, H., Willeke, P., Schorat, A., Schlüter, B., Domschke, W., & Gaubitz, M. (2005). Clinical utility of the anti-CCP assay: Experiences with 700 patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1050, 314–318. <https://doi.org/10.1196/annals.1313.033>
- Shankaranarayana, S., Barrett, C., & Kubler, P. (2013). The safety of leflunomide.

- Australian Prescriber*, 36, 28–32. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2013.010>
- Shi, X.-M., Chutkan, N., Hamrick, M. W., & Isales, C. M. (2012). Mechanism of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: An Update. In *Glucocorticoids: New recognition of our familiar friend* (1ª Edição, pp. 41–60). InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/53978>
- Shokri, M., Rostamian, J., & chegini, Z. (2017). Titanium Implant Osseointegration in Rheumatoid Arthritis Patients: Two case reports. *Journal of Dental School Shahid Beheshti University of Medical Science*, 35(4), 150–154. <https://doi.org/10.22037/jds.v35i4.24600>
- Sociedade Portuguesa de Reumatologia. (2019). *Artrite Reumatóide - O que é?* SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia. <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>
- Sodek, J., & McKee, M. D. (2000). Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000, 24, 99–126. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240106.x>
- Solomon, D. H., Husni, M. E., Libby, P. A., Yeomans, N. D., Lincoff, A. M., Lüscher, T. F., Menon, V., Brennan, D. M., Wisniewski, L. M., Nissen, S. E., & Borer, J. S. (2017). The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. *American Journal of Medicine*, 130(12), 1415-1422.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.028>
- Sul, Y.-T. (2003). The significance of the surface properties of oxidized titanium to the bone response: Special emphasis on potential biochemical bonding of oxidized titanium implant. *Biomaterials*, 24(22), 3893–3907. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00261-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00261-8)
- Sur, L. M., Floca, E., Sur, D. G., Colceriu, M. C., Samasca, G., & Sur, G. (2018). Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Laboratory Medicine*, 49(3), 62–73. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy024>
- Symmons, D. P. M., Barrett, E. M., Bankhead, C. R., Scott, D. G. L., & Silman, A. J. (1994). The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk arthritis register. *British Journal of Rheumatology*, 33(8), 735–739. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.8.735>
- Takayanagi, H. (2007). Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nature Reviews Immunology*, 7(4), 292–304.

- <https://doi.org/10.1038/nri2062>
- Tamimi, F., Torres, J., Al-Abedalla, K., Lopez-Cabarcos, E., Alkhraisat, M. H., Bassett, D. C., Gbureck, U., & Barralet, J. E. (2014). Osseointegration of dental implants in 3D-printed synthetic onlay grafts customized according to bone metabolic activity in recipient site. *Biomaterials*, 35(21), 5436–5445. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.03.050>
- Tantillo, T. J., & Katsigiorgis, G. (2021). *Arthrocentesis*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557805/>
- Tavakoli, M., Yaghini, J., abed, A. M., Malekzadeh, M., & Maleki, D. (2018). Evaluation of Effect of Low-Dose Methotrexate on Osseointegration of Implants: A Biomechanical Study on Dogs. *The Open Dentistry Journal*, 12(1), 546–554. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010546>
- Taye, M. A. (2020). Sedimentation rate of erythrocyte from physics prospective. *European Physical Journal E*, 43(3), 1–7. <https://doi.org/10.1140/epje/i2020-11943-2>
- Tehlirian, C. V, & Bathon, J. M. (2008). Rheumatoid Arthritis: Clinical and Laboratory Manifestations. In *Primer on the Rheumatic Diseases* (13^a Edição, pp. 114–121). Springer.
- Thakur, B., & Padhan, P. (2019). A Proposed Composite Disease Activity Score for Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 13(10), 20–23. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2019/42346.13240>
- Trieb, K. (2014). Arthrodesis of the wrist in rheumatoid arthritis. *World Journal of Orthopedics*, 5(4), 512–515. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.512>
- Turesson, C., Jacobsson, L., & Bergström, U. (1999). Extra-articular rheumatoid arthritis: Prevalence and mortality. *Rheumatology*, 38(7), 668–674. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.7.668>
- Turesson, C., O’Fallon, W. M., Crowson, C. S., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2003). Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(8), 722–727. <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.722>
- van Leeuwen, M. A., Westra, J., van Riel, P. L. C. M., Limburg, P. C., & van Rijswijk, M. H. (1995). IgM, IgA, and IgG Rheumatoid Factors in Early Rheumatoid Arthritis Predictive of Radiological Progression? *Scandinavian Journal of Rheumatology*,

- 24(3), 146–153. <https://doi.org/10.3109/03009749509099303>
- van Vollenhoven, R. F. (2016a). *Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis* (1ª Edição). ADIS. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-13108-5>
- van Vollenhoven, R. F. (2016b). Novel biologics and small molecules with biologic-like effects. In *Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis* (1ª Edição, pp. 83–91). ADIS. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13108-5_7
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
- Waldburger, J.-M., & Firestein, G. S. (2008). Rheumatoid Arthritis: Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis. In *Primer on the Rheumatic Diseases* (13ª Edição, pp. 122–132). Springer.
- Ward, J. R. (1984). Update on Ibuprofen for Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Medicine*, 77(1), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(84\)80012-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(84)80012-1)
- Weisman, M. H. (2011). *Rheumatoid Arthritis* (D. J. Wallace (Ed.); 1ª Edição). Oxford University Press.
- Wiktionary. (2020). *rheumatism*. <https://en.wiktionary.org/wiki/rheumatism>
- Wiktionary. (2021). *arthritis*. <https://en.wiktionary.org/wiki/arthritis>
- Winnett, B., Tenenbaum, H. C., Ganss, B., & Jokstad, A. (2016). Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clinical Oral Implants Research*, 27(2), e1–e7. <https://doi.org/10.1111/clr.12493>
- World Health Organization. (2021). *Chronic rheumatic conditions*. WHO. <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
- Wu, P.-Y., Chen, C.-Y., Li, J.-H., Lin, J.-K., Chen, T.-H., Huang, S.-L., Huang, S.-J., & Cheng, R. P. (2019). Effect of arginine deimination and citrulline side chain length on secondary structure formation. *ChemBioChem*, 20(16), 2118–2124. <https://doi.org/10.1002/cbic.201900231>
- Yaghini, J., Abed, A. M., Izadi, M., Birang, R., Torabinia, N., & Tavakoli, M. (2017). Effect of Short-term Steroid Use (Prednisolone) on Bone Healing around Implants: An Experimental Study on Dogs. *OHDH - Oral Health and Dental Management*, 16(2), 1–4.
- Yazbek, M. A. (2014). *Associação do Epstein-barr vírus com os anticorpos anti-ccp, os alelos do epítipo compartilhado e o tabagismo em pacientes brasileiros com artrite reumatoide*. Universidade Estadual de Campinas.

- Yokokoji, M., Fujimoto, T., Ohya, M., & Ueda, M. (2009). Dental implants for an elderly patient with rheumatoid arthritis taking long-term steroids. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 21(3–4), 123–126. [https://doi.org/10.1016/S0915-6992\(09\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0915-6992(09)80010-1)
- Zeidler, H. K., Kvien, T. K., Hannonen, P., Wollheim, F. A., Førre, Ø., Geidel, H., Hafström, I., Kaltwasser, J. P., Leirisalo-Repo, M., Manger, B., Laasonen, L., Markert, E. R., Prestele, H., & Kurki, P. (1998). Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: Comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *British Journal of Rheumatology*, 37(8), 874–882. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.8.874>
- Zhang, C., Zhang, J., Yang, B., & Wu, C. (2008). Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 42(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.03.006>

V. ANEXOS

Anexo I - Autorização dos autores para uso da Tabela 1 - Critérios revistos de 1987 para a Classificação da Artrite Reumatóide (Formato tradicional)

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 26, 2021

This Agreement between Ms. Joana Borges ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5036630371674

License date Mar 26, 2021

Licensed Content
Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content
Publication Arthritis & Rheumatology

Licensed Content
Title The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis

Licensed Content
Author Gene G. Hunder, Ronald L. Wilder, John T. Sharp, et al

Licensed Content
Date Nov 29, 2005

Licensed Content
Volume 31

Licensed Content
Issue 3

Licensed Content
Pages 10

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor type University/Academic

Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	Rheumatoid Arthritis Patients and the Rehabilitation with Dental Implants
Institution name	Instituto Universitário Egas Moniz
Expected presentation date	Sep 2021
Portions	Table 5, Table 6
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Ms. Joana Borges Campus Universitário, Quinta da Granja Monte de Caparica, Almada 2829-511 Portugal Attn: Ms. Joana Borges
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement

may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.

- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\)License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Anexo II

O uso da **Figura 1 – Articulação da mão na artrite reumatóide**, foi feito em concordância com “Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)”. A imagem foi retirada de https://smart.servier.com/smart_image/arthritis/, acessido no dia 27/09/2021.

Servier Medical Art by Servier is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 Unported License](#)
You are totally free to use Servier Medical Art images as you want. No permission is required. Please use the link smart.servier.com to cite Servier Medical Art in your references.

SERVIER MEDICAL ART
A service to medicine provided by Les Laboratoires Servier
www.servier.com



Não foram feitas alterações à imagem. Não foi utilizada para fins comerciais.

Anexo III

O uso da **Figura 2 – Articulação inflamada na artrite reumatóide**, foi feito em concordância com “Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)”. A imagem foi retirada de https://smart.servier.com/smart_image/arthritis-3/, acessido no dia 27/09/2021.

Servier Medical Art by Servier is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 Unported License](#)
You are totally free to use Servier Medical Art images as you want. No permission is required. Please use the link smart.servier.com to cite Servier Medical Art in your references.

SERVIER MEDICAL ART
A service to medicine provided by Les Laboratoires Servier
www.servier.com



Não foram feitas alterações à imagem. Não foi utilizada para fins comerciais.

