



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ARTRITE REUMATÓIDE E MANIFESTAÇÕES ORAIS

Trabalho submetido por
Ana Rita dos Santos Gomes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ARTRITE REUMATÓIDE E MANIFESTAÇÕES ORAIS

Trabalho submetido por
Ana Rita dos Santos Gomes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho

Junho de 2019

AGRADECIMENTOS

Um primeiro agradecimento à minha Orientadora, Professora Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho pelo apoio prestado, disponibilidade e simpatia demonstrada ao longo da concretização deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e à Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz por zelarem sempre pela formação de excelência aos seus alunos.

Aos meus pais, agradeço por tudo, pelo apoio incondicional e pelas oportunidades que me proporcionaram ao longo de toda a minha vida. Espero que tenham tanto orgulho em mim como eu tenho em vocês.

Ao meu irmão, que apesar de termos as nossas quezílias não deixamos de querer o melhor do mundo um para o outro.

Ao Alexandre, que me acompanha há muitos anos, um agradecimento muito especial por ter estado sempre e continuar ao meu lado nos altos e baixos e por me motivar sempre a querer e ser mais e melhor.

Às minhas companheiras desta jornada, Rita (companheira de aventuras de box), Paty, Marta, Annie e Maria, obrigada por estarem sempre ao meu lado e me proporcionarem muitos momentos para recordar sempre.

Obrigado.

RESUMO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, com repercussões sistêmicas, que se caracteriza por uma resposta imunitária exacerbada com a produção de autoanticorpos como o Fator Reumatóide (FR) e Anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) e que afeta maioritariamente as estruturas articulares, originando dor e edema. A sua persistência no tempo conduz ao desenvolvimento de deformidades e limitações funcionais.

Para além da apresentação articular se manifestar na forma de uma poliartrite simétrica e bilateral e a sua resposta sistémica poder originar sintomas como fadiga, mal-estar geral, limitação das atividades diárias, podendo atingir órgãos como os pulmões, glândulas salivares, olhos e sistema neurológico, esta doença também se pode manifestar na cavidade oral.

Muitas vezes, as manifestações orais das doenças autoimunes são os primeiros sinais e sintomas destas doenças. A articulação temporomandibular, doença periodontal e Síndrome de Sjögren secundária são apontadas como as principais doenças manifestadas na cavidade oral devido à AR.

Esta monografia tem como objetivo apresentar uma revisão sistemática acerca das manifestações orais da AR, analisá-las e, com base nas mesmas e, através de evidência científica, apresentar formas de atuação no que toca ao tratamento médico-dentário mediante o quadro apresentado pelo paciente, uma vez que o Médico Dentista pode ser o primeiro profissional de saúde a ter contato com a doença.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide; Manifestações Oraís; Síndrome de Sjögren secundária; Periodontite; ATM.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease characterized by an exacerbated immune response with the production of autoantibodies such as the rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies, which mostly affects the joint structures, causing pain and edema. Its persistence in time leads to the development of functional deformities and limitations.

In addition to the articular presentation manifested as bilateral symmetrical polyarthritis and its systemic response can cause symptoms such as fatigue, general malaise, limitation of daily activities, and can reach organs such as the lungs, salivary glands, eyes and neurological system, this disease may also manifest in the oral cavity.

Often, oral manifestations of autoimmune diseases are the first signs and symptoms of these diseases. The temporomandibular joint, periodontal disease and secondary Sjögren's syndrome are pointed as the main diseases manifested in the oral cavity due to RA.

This monograph aims to present a systematic review of the oral manifestations of RA, to analyze them and, through scientific evidence, to present ways of acting regarding the medical-dental treatment based on the patient symptoms, since the Dentist may be the first health professional to have contact with the disease.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Oral Manifestations; Secondary Sjögren's Syndrome; Periodontitis; TMJ.

ÍNDICE GERAL

1	Introdução	7
2	Desenvolvimento	13
2.1	Artrite Reumatóide.....	13
2.1.1	Etiopatogenia	13
2.1.2	Diagnóstico	19
2.1.3	Tratamento	22
2.2	Manifestações Orais da Artrite Reumatóide	25
2.2.1	Doença Periodontal.....	25
2.2.2	Articulação Temporomandibular	29
2.2.3	Síndrome de Sjögren Secundária.....	34
2.2.4	Outras Manifestações Orais	42
2.2.5	Tratamento Médico-Dentário - Considerações.....	42
3	Conclusão.....	51
4	Referências Bibliográficas	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diferenças articulares num estado de saúde, articulação normal (a) e num estado inflamatório (b). [Adaptado de (Choy, 2012)].	18
Figura 2: Deformidades associadas à Artrite Reumatóide [Adaptado de (Chakraborty & Achar, 2007)]......	19
Figura 3: Ortopantomografia em que se observa erosão e achatamento do côndilo mandibular esquerdo decorrente da AR [Adaptado de (Hamburger, 2016)].	32
Figura 4: Tomografia Computorizada da ATM num paciente com AR e com presença de estalido durante a mastigação. (a) quisto subcondral na porção superior da cabeça do côndilo direito, (b) desgaste na porção lateral da cabeça do côndilo esquerdo e (c) achatamento das eminências articulares direita e esquerda [Adaptado de (Abrão <i>et al.</i> , 2016)]......	32
Figura 5: Lesão benigna de componente linfoepitelial da glândula parótida [Adaptado de (Mays <i>et al.</i> , 2012)]......	38
Figura 6: Edema da glândula parótida na Síndrome de Sjögren (Gualtierotti <i>et al.</i> , 2018)......	38
Figura 7: Ecografia das glândulas submandibulares evidenciando aumento de volume e diminuição da homogenicidade da glândula submandibular direita [Adaptado de (Bezerra <i>et al.</i> , 2010)]......	38
Figura 8: (a) Língua despilada e (b) com a presença de candidíase [Adaptado de (Abrão <i>et al.</i> , 2016)].	40
Figura 9: Língua Fissurada em paciente com Síndrome de Sjögren [Adaptado de (Mays <i>et al.</i> , 2012)]......	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para classificação da Artrite Reumatóide [Adaptado de (Silva <i>et al.</i> , 2003)].....	22
Tabela 2: Proposta terapêutica para a AR tendo em conta a evolução da doença [Adaptado de (Passos, 2016)].....	24
Tabela 3: Critérios de Classificação para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren Secundária. [Adaptado de (Mays <i>et al.</i> , 2012)].....	35

LISTA DE SIGLAS

- ACPA** – Anticorpo anti-proteína citrulinada
AINE – Anti-inflamatório não esteróide
Anti-CCP – *anti-cycle citrullinated peptide*
AR – Artrite Reumatóide
ARJ – Artrite Reumatóide Juvenil
ATM – Articulação Temporomandibular
CBCT – *cone beam computed tomography*
DMARD – *disease modifying anti-rheumatic drugs*
DP – Doença Periodontal
EP – Epítopo Partilhado
Fc – Fração constante
FR – Fator Reumatóide
HLA – *Human leukocyte antigens*
Ig – Imunoglobulina
IL – Interleucina
MHC – Complexo Major de Histocompatibilidade
MMP – Metaloproteinase
PAD – peptidil arginina deiminase
PADI4 – *protein-arginine deiminase type 4*
PTPN22 – *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*
RANKL – receptor activator of nuclear factor κ B ligand
SS – Síndrome de Sjögren
SSs – Síndrome de Sjögren Secundária
Th – *Thelper*
TNF – Fator de Necrose Tumoral
TRAF1 – *TNF receptor associated factor 1*

1 Introdução

Estima-se que cerca de 3% da população mundial sofra de algum tipo de doença inflamatória crónica do foro reumático (Gualtierotti, Marzano, Spadari & Cugno, 2019) em que podem ser incluídas doenças como a AR, Miopatia Inflamatória, Esclerose Sistémica, Lúpus Eritematoso Sistémico e a Síndrome de Sjögren (Abrão, Santana, Bezerra, Amorim, Silva, Mota & Falcão, 2016).

A AR pertence ao grupo das doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC) que se caracterizam pelo acometimento de vários órgãos e não exclusivamente das articulações. Dentro deste grupo de doenças também se encontra a Espondilopatia, a Vasculite, Lúpus Eritematoso Sistémico, Esclerose Sistémica e Síndrome de Sjögren (Garcia, Santos & Mendonça, 2012).

A AR é a forma mais comum de inflamação articular (Solomon *et al.*, 2009), sendo esta uma doença inflamatória sistémica, de evolução crónica, que se caracteriza por uma resposta imunitária que afeta maioritariamente as estruturas articulares (Silvestre-Rangil, Bagán, Silvestre & Bagán, 2016).

No que diz respeito à prevalência de AR, estima-se que 0,5 a 1% da população mundial é portadora desta doença (Paixão, Cândido, Almeida, Vasconcelos, Costa & Silva, 2019) que pode afetar indivíduos de todas as faixas etárias mas com maior incidência entre os 35 e os 65 anos (Carvalho & Almeida, 2009), sendo três vezes mais prevalente no sexo feminino (Silvestre-Rangil *et al.*, 2016).

Quando a doença se manifesta e é diagnosticada num indivíduo menor que 16 anos de idade, designa-se de Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) (Silva, Vannucci, Latorre & Zerbini, 2003).

Estima-se que a esperança de vida dos pacientes com AR seja reduzida em 20% comparativamente com o resto da população, sendo a sua mortalidade diretamente proporcional com a severidade da doença (Torres, Campos & Nascimento, 2011).

É considerada uma doença autoimune uma vez que as células do indivíduo em vez de combaterem estímulos nefastos externos, atacam o próprio organismo e conduzem à instalação de um processo inflamatório que conduz à destruição dos tecidos (Passos, 2016).

Na AR existe uma resposta autoimune que se caracteriza pela produção de anticorpos, nomeadamente o FR (Fator Reumatóide) e ACPA (Anticorpos anti-proteínas citrulinadas) (Mays, Sarmadi & Moutsopoulos, 2012).

Ocorrem alterações na estrutura ou função de uma ou várias partes constituintes do tecido conjuntivo, tais como colagénio, elastina ou mucopolissacáridos (Pandey, Pandey, Pandey & Ravindran, 2018).

Na cavidade oral, se o colagénio for afetado pode interferir direta ou indiretamente nos tecidos orais e na sua função, tal como no osso alveolar, no ligamento periodontal, na gengiva, na polpa dentária, na dentina, no cimento e na Articulação Temporomandibular (ATM) (Pandey *et al.*, 2018).

Apesar de a AR afetar múltiplas articulações, podendo elas ser pequenas ou grandes articulações (Segal, Rhodus & Patel, 2008), é mais frequente a inflamação ser visível na segunda e terceira articulação metacarpo falangeana, interfalangeana proximal das mãos, metatarso falangeana dos pés, punhos, joelhos, cotovelos e ombros (Silva *et al.*, 2003).

Para além das suas repercussões sistémicas, esta doença pode atingir cartilagens, ossos, tendões e ligamentos (Garcia *et al.*, 2012) e pode expressar-se como erosões corticais de pequeno tamanho e, em casos mais severos, conduzir à destruição de osso e cartilagem em que ocorrem processos de remodelação óssea e anquilose (Hoyuela, Furtado, Chiari & Natur, 2015; Paixão *et al.*, 2019).

Em termos radiológicos, estas alterações articulares podem ser observadas dois anos a partir do aparecimento da doença (Silva *et al.*, 2003). A destruição destas estruturas é responsável pelo “achatamento” das superfícies que constituem as articulações e o consequente aparecimento de osteófitos (Hamburger, 2016).

A presença desta doença leva a sintomas de dor e a persistência da doença conduz a deformidades e a limitações relativamente à função dos membros/articulações afetadas. É característica da AR os dedos das mãos em forma de “pescoço de cisne” (Silva *et al.*, 2003).

Para além destes, os pacientes portadores desta doença podem ser alvo de “doença óssea incapacitante”, podendo esta ser de duas formas: erosões focais que após 5 anos de doença se manifestam em 30 a 50% dos pacientes ou osteoporose generalizada que aumenta para o dobro o risco de fraturas ósseas nestes pacientes (Solomon *et al.*, 2009).

O paciente, 5 a 10 anos após o início da doença começa a apresentar danos funcionais incapacitantes e maior tradução radiográfica das lesões articulares (Silva *et al.*, 2003).

As doenças reumáticas apresentam diferentes etiologias e, a nível sistémico as suas manifestações podem ser muito distintas (Mays *et al.*, 2012) sendo que o paciente pode apresentar sintomas como fadiga, mal-estar geral e limitação das atividades diárias ou até mesmo a doença apresentar sintomas em estruturas nobres como os olhos (uveíte), pulmões (pneumonite), glândulas salivares e glândulas lacrimais e atingir também o sistema nervoso periférico na forma de neuropatias (Silva *et al.*, 2003).

Por outro lado, na cavidade oral, a sua apresentação clínica é muito semelhante, podendo praticamente todas as doenças reumáticas serem o fator desencadeante de ulcerações orais (Mays *et al.*, 2012).

A AR pode apresentar-se de diversas formas, mas, geralmente, dá-se na forma de uma poliartrite simétrica e bilateral que pode acometer qualquer articulação nas extremidades superiores ou inferiores (Mays *et al.*, 2012).

Apesar de a nível sistémico a sua manifestação mais frequente ser a polisinuvite (Silvestre-Rangil *et al.*, 2016), as manifestações orais das doenças autoimunes são geralmente os primeiros sinais e sintomas destas doenças (Abrão *et al.*, 2016).

No que diz respeito à cavidade oral, uma das estruturas mais afetadas por esta doença autoimune é a ATM, variando dos 2 aos 88% de pacientes afetados (Witulski, Vogl, Rehart & Ottl, 2014). A inflamação desta articulação pode resultar em dor, edema, limitação da abertura da boca e maloclusão (Gualtierotti *et al.*, 2019).

A AR tem sido associada a um aumento da prevalência de doença periodontal (DP) que também é conhecida por ser uma doença inflamatória crónica que se caracteriza pela exagerada expressão de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL), nomeadamente as IL-1 β , IL-6, IL-8 e o Fator de Necrose Tumoral (TNF), antigénios HLA-DR e hormonas, o que resulta na destruição dos tecidos periodontais (Gualtierotti *et al.*, 2019).

Há uma correlação entre a AR e a DP uma vez que a severidade da doença periodontal é maior nos pacientes com AR e a doença periodontal é prejudicial para a AR (Silvestre-Rangil *et al.*, 2016).

Para além destas manifestações a nível oral, há ainda outra. Existe uma prevalência de 17% de pacientes com desenvolvimento de Síndrome de Sjögren secundária que são portadoras de AR há mais de 10 anos (Paixão *et al.*, 2019). Esta é considerada a manifestação oral mais conhecida correlacionada com as doenças do tecido conjuntivo (Hamburger, 2016).

Não existe cura para a AR, no entanto, existe tratamento para reduzir os sintomas ou modificar o curso da doença (Hadi & Zaidan, 2011). O tratamento das doenças do foro autoimune é idêntica e passa pela modulação ou supressão da resposta imunológica. Esta terapia farmacológica pode ser de ação local ou sistémica (Mays *et al.*, 2012).

No que toca ao tratamento médico-dentário, o Médico Dentista pode ser o primeiro profissional de saúde a ter contato com a doença e fazer o encaminhamento do paciente para um Reumatologista. O Médico Dentista deverá ser conhecedor das formas de

atuação mais corretas, com base em evidência científica, de modo a poder intervir da melhor forma na área da Medicina Dentária, nestes pacientes com tantas especificidades (Abrão *et al.*, 2016).

2

2.1 Artrite Reumatóide

2.1.1 Etiopatogenia

A AR é duas a quatro vezes mais prevalente em indivíduos do sexo feminino em comparação com o sexo masculino, atingindo em maior escala as faixas etárias com mais de 45 anos de idade (Hamburger, 2016).

Estudos sugerem que a AR pode afetar indivíduos com predisposição genética (estando os genes mais relevantes presentes no cromossoma 6) em que existe uma alteração da resposta imunológica (Passos, 2016). Fatores ambientais e hormonais também são apontados como possíveis fatores desencadeantes desta doença (Garcia *et al.*, 2012).

A interação entre fatores genéticos e ambientais culmina numa resposta imunitária inata e adaptativa e num estado inflamatório sistémico (Picerno *et al.*, 2015). No entanto, ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos etiopatogénicos desta doença (Paixão *et al.*, 2019).

Pensa-se que a patogénese da AR envolva uma relação bidirecional entre fatores genéticos, como polimorfismos, e estímulos ambientais, como o tabagismo, infeções virais e bacterianas como está inerente, por exemplo, na DP. É referido que em relação aos estímulos ambientais, estes podem conduzir a alterações epigenéticas que predisõem o indivíduo para uma maior suscetibilidade genética ou contribuem para modificações após os processos de tradução das proteínas, como é o caso do processo de citrulinização (Mays *et al.*, 2012).

O processo de citrulinização consiste na conversão da arginina em citrulina pela enzima peptidil arginina deiminase (PAD) (Karim *et al.*, 2019), dando origem a uma

proteína citrulinada que é reconhecida pelo sistema imunológico como um antígeno estranho (Mays *et al.*, 2012).

Para além dos fatores ambientais mencionados, Souza, Bansal e Galloway (2016) sugerem que outros fatores ambientais como o local de nascimento, o peso à nascença, o fato de o bebé ter sido ou não amamentado e o nível socioeconómico também têm influência no desenvolvimento futuro de AR.

No que diz respeito à herança genética, a hereditariedade da doença é de aproximadamente 50 a 60%, e, existindo uma história familiar desta doença, o risco de aparecimento de AR aumenta entre 3 a 5 vezes (Karami, Aslani, Jamshidi, Garshasbi & Mahmoudi, 2019).

Na AR ocorre a produção de FR que é produzido pelos linfócitos B na membrana sinovial e ACPA (Souza *et al.*, 2016). O FR é um autoanticorpo, mais concretamente uma imunoglobulina IgM anti-IgG (Silva *et al.*, 2003) que se encontra presente no soro de 50 a 80% dos indivíduos com AR e que reage contra a fração constante (Fc) da imunoglobulina G (IgG) (Veale, Orr & Fearon, 2017).

A AR está associada a antígenos do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC), mais da Classe II, nomeadamente a genes HLA (*human leukocyte antigens*) e não-HLA. Estes são responsáveis pelo desenvolvimento da doença em 40% dos casos (Karami *et al.*, 2019).

Sabe-se que os genes HLA e alguns não-HLA juntamente com estímulos ambientais como é o caso do fumo do tabaco, desencadeiam a produção de ACPA e o desenvolvimento de seropositividade ACPA para a AR. Esta produção de ACPA é uma das características da AR. No entanto, na AR também se pode dar o caso em que estes se encontram ausentes, ou seja, ACPA negativo (Karami *et al.*, 2019), e isto acontece em cerca de 20% dos casos (Smolen, Aletaha & McInnes, 2016).

Na patogénese da AR, os **genes HLA** são os mais predominantes. A presença do gene HLA-DRB1 pode ser detetada 15 anos antes do aparecimento de sintomas relacionados com a doença (Souza *et al.*, 2016).

É conhecido que certos alelos específicos dos HLA-DRB1, particularmente o HLA-DRB1*01 e o HLA-DRB1*04 estão relacionados com a suscetibilidade da doença (Karami *et al.*, 2019). Mais de 40% dos pacientes é portador do epítopo HLA-DRB1*04 (Choy, 2012).

Estas sequências específicas de aminoácidos na região/*locus* do gene HLA-DRB1 são chamadas de epítopo partilhado (EP -, do inglês *shared epitope*) e, os alelos que possuem estas sequências são responsáveis por uma maior suscetibilidade para a AR (Souza *et al.*, 2016).

A existência do EP está associada a uma maior severidade e, conseqüentemente, uma maior destruição e danos tecidulares. O EP está associado à produção de ACPA que desencadeiam a resposta imunológica (Song & Lin, 2017).

Os ACPA podem deter os isotipos IgG, IgA ou IgM que lhes conferem uma alteração na glicosilação que potencia a afinidade da ligação ao recetor Fc e a antigénios citrulinados que levam à posterior ativação do sistema do complemento (Smolen *et al.*, 2016).

Assim, sabe-se que o EP possui elevada afinidade para se ligar a proteínas citrulinadas e conduzir à ativação de linfócitos T, modulando a sua resposta (Viatte, Plant & Raychaudhuri, 2013).

Quanto aos **genes não-HLA**, foram encontrados mais de 100 loci associados ao risco de desenvolver AR (Song & Lin, 2017). Os que mostram maior associação são o PTPN22, PADI4, TRAF1 e STAT4, estão mais fortemente associados à predisposição para a AR (Karim *et al.*, 2019).

O **PTPN22** (do inglês, *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*), a seguir ao gene HLA-DRB1, apresenta uma alta associação com a AR (Karim *et al.*, 2019). Vários estudos relacionam este gene à expressão de ACPA e do FR (Song & Lin, 2017).

O **TRAF1** (do inglês, *TNF receptor associated factor 1*), regista uma terceira posição no que toca à associação com a doença e está fortemente associado a danos tecidulares de maior severidade com tradução radiográfica (Karim *et al.*, 2019).

O **STAT4** é um fator de transcrição que medeia o sinal transdutor que induz citocinas inflamatórias, como é o caso das IL, tais como IL-12, IL-23 e IL-27 e o interferão tipo I. Tem também um papel importante na diferenciação de células *Thelper* (Th) tais como Th1, Th2 e Th17 (Song & Lin, 2017).

Por último, o gene **PADI4** (do inglês, *protein-arginine deiminase type 4*) é responsável pela codificação da enzima PAD que converte a arginina em citrulina (Karim *et al.*, 2019).

Este processo pós-traducional dá origem a uma proteína citrulinada (Kinloch *et al.*, 2011). As proteínas modificadas passam a ser reconhecidas como antigénios estranhos, o que faz com que o sistema imunológico reaja na forma de uma resposta inflamatória exagerada, de carácter crónico com destruição tecidular (Mays *et al.*, 2012). Esta resposta inflamatória consiste na produção de autoanticorpos, os ACPA, mencionados anteriormente, que se concentram em maior quantidade no líquido sinovial (Kinloch *et al.*, 2011).

O líquido sinovial encontra-se revestido por uma membrana, a membrana sinovial. Esta, em condições consideradas normais, é constituída apenas por uma a três camadas de células e interpoladas por macrófagos (Veale *et al.*, 2017), em condições patológicas e inflamatórias pode chegar a atingir as dez camadas celulares (Silva *et al.*, 2003). Por baixo destas camadas encontram-se os capilares sanguíneos, tecido conjuntivo, tecido fibroso e tecido adiposo que servem de fonte nutritiva para os sinoviócitos e para a formação do líquido sinovial que nutrirá o tecido cartilaginoso (Veale *et al.*, 2017).

Ocorre uma hipertrofia dos tecidos e modificação das células, os sinoviócitos que é feita por macrófagos (sinoviócitos tipo A), fibroblastos modificados (sinoviócitos tipo B) (Silva *et al.*, 2003; Veale *et al.*, 2017) e mediadores inflamatórios como as IL, nomeadamente a IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (Abrão *et al.*, 2016).

Alterações no número e função desempenhada pelas células T causam alterações na cadeia imunológica e dão origem a alterações patológicas (Garcia *et al.*, 2012).

Associadas à fisiopatologia da doença, certas citocinas desempenham um papel principal no processo patológico:

A **IL-1**, produzida por monócitos, macrófagos e células dendríticas, é dividida em dois tipos, a IL-1 α e a IL-1 β . A IL-1 β tem ação nas células T, promovendo a diferenciação em células Th17. Ocorre ainda a produção de RANKL (do inglês, *receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) e metaloproteinases (MMP) e é, desta forma, ativada a osteoclastogénese, responsável pela destruição de cartilagem (Noak & Miossec, 2017)

A **IL-6**, numa condição de saúde, é responsável pela regulação imunológica das células T e B, servindo como *checkpoint* para a diferenciação das células T imaturas, “decidindo” assim se estas se diferenciam em células pró-inflamatórias designadas de Th17 ou em células T reguladoras. No caso das células B, a IL-6 controla a sua maturação e a produção de Imunoglobulinas (Ig), nomeadamente a IgG, IgM e IgA. Desempenha ainda um papel na ativação de sinoviócitos e de RANKL que promove a osteoclastogénese e a produção de MMP (Noack & Miossec, 2017).

A **IL-17** é uma citocina pró-inflamatória secretada pelas células Th17. A interação entre a IL-17 e a IL-1 e IL-6 promove a ativação de neutrófilos (Noak & Miossec, 2017).

O **TNF** (do inglês *tumor necrosis factor*), produzido por monócitos e macrófagos (Moen, Kvalvik, Hellem, Jonsson & Brun, 2005) e algumas células T, numa situação de homeostase é indutor da reparação tecidual e regeneração cartilágnea, ou seja, contribui favoravelmente para a redução do processo inflamatório através da indução da apoptose das células inflamatórias. Numa situação em que não existe homeostase, o TNF é produzido de uma forma acelerada e descontrolada e induz a produção de outros mediadores pró-inflamatórios como é o caso da IL-6 produzida pelos sinoviócitos. Deixa de existir a indução da apoptose das células inflamatórias, sendo que estas sobrevivem e irão ser responsáveis pela destruição de tecidos (Noack & Miossec, 2017).

Assim, o TNF induz o processo inflamatório propriamente dito e controla a regulação da adesão molecular nos leucócitos e nas células endoteliais o que leva a um aumento da migração das células do lúmen vascular para o tecido conjuntivo (Silva *et al.*, 2005). Esta “invasão” celular designa-se de *pannus* (Veale *et al.*, 2017; Choy, 2012). Desta forma, o tecido sinovial passa a encontrar-se repleto de células inflamatórias ricas em enzimas, tal como as MMP (Silva *et al.*, 2005), e estas, juntamente com os osteoclastos têm uma ação lesiva e destrutiva para a cartilagem e tecido ósseo (Segal *et al.*, 2008) (Figura 1).

O TNF, para além de induzir a produção osteoclástica, atua como inibidor da formação e diferenciação osteoblástica, potenciando um desequilíbrio nos processos de reabsorção e formação óssea (Noack & Miossec, 2017).

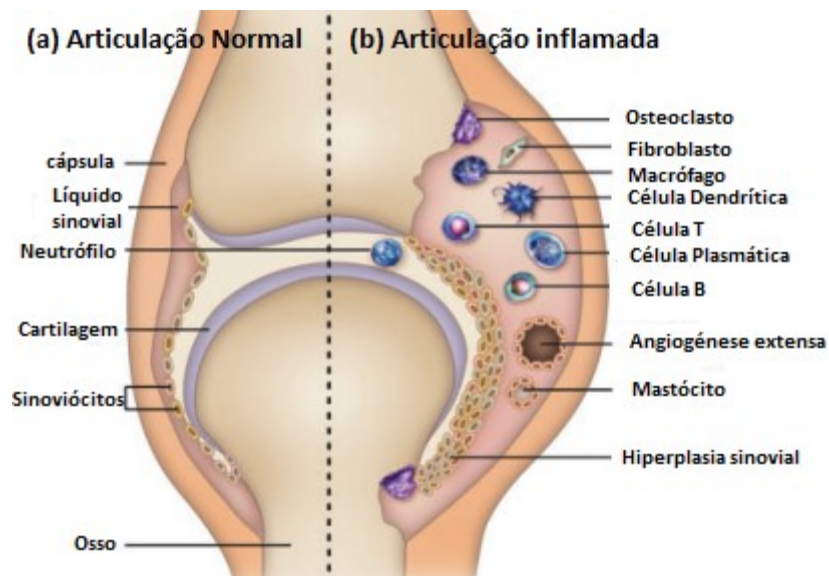


Figura 1: Diferenças articulares num estado de saúde, articulação normal (a) e num estado inflamatório (b). [Adaptado de (Choy, 2012)].

Existe então uma excessiva produção e concentração de células inflamatórias que conduzem a uma inflamação crónica (Noack & Miossec, 2017), sendo as células T as desencadeadoras da iniciação da resposta imunológica e a sua posterior cronicidade e, por isso, são o alvo das terapias biológicas contra as doenças autoimunes (Veale *et al.*, 2017).

Como já foi referido, as IL-1 e a IL-6 têm um papel importante na reabsorção óssea e cartilaginosa (Segal *et al.*, 2008). Estas são mediadores associados também à osteoartrite. A progressão da doença (sintomas, derrames articulares e alterações morfológicas) está correlacionada com a expressão destes mesmos mediadores (Abrão *et al.*, 2016).

Para além da resposta imunológica, ocorre também a produção de radicais livres que são capazes de iniciar reações em cadeia que destroem as células. Este “stress oxidativo”, como é chamado, contribui para o aparecimento de doenças como a AR. Neste caso, o FR liga-se à IgG quando está exposto a radicais livres e estimula a produção de mais radicais livres que vão atacar o tecido articular (Hadi & Zaidan, 2011).

2.1.2 Diagnóstico

Quando o paciente apresenta dor e edema articular que pode ser apresentado e observado aquando da realização do exame físico como um aumento do tamanho das articulações das mãos. A contínua inflamação dá origem a deformações das articulações, especificamente a apresentação dos dedos das mãos em forma de “pescoço de cisne” (Figura 2), como é característico desta doença e limitação da função (Silva *et al.*, 2003).



Figura 2: Deformidades associadas à Artrite Reumatóide [Adaptado de (Chakraborty & Achar, 2007)].

Radiologicamente, as lesões articulares só são visíveis num estado mais avançado da doença. Inicialmente apenas pode ser observado um ligeiro aumento dos tecidos moles circundantes ao espaço articular e osteopenia periarticular. À medida que a doença progride observa-se destruição cartilaginosa na forma de um estreitamento do espaço articular e erosão (Silva *et al.*, 2003).

Laboratorialmente, com base no hemograma, o paciente com AR pode apresentar anemia crónica, sendo esta normocítica e normocrómica em estádios iniciais da doença e, em estados inflamatórios mais graves e não controlados, esta anemia classifica-se como microcítica e hipocrómica. Pode verificar-se também a presença de trombocitose e valores de velocidade de sedimentação aumentados, bem como a Alfa-1-glicoproteína ácida e proteína C reativa aumentadas. No entanto, alguns pacientes apresentam estes índices laboratoriais dentro de valores normais, ou seja, estes não são um critério exclusivo para o diagnóstico da doença (Silva *et al.*, 2003).

O FR também é um índice utilizado para o diagnóstico e é obtido através de análises laboratoriais e, como referido anteriormente, diz respeito a uma imunoglobulina IgM anti-IgG que está presente em 80% dos portadores de AR. Mais uma vez, este não é específico desta doença, podendo estar presente noutras doenças reumatológicas ou infecciosas ou até mesmo em pacientes saudáveis. Portanto, apenas com a observação e análise do restante quadro clínico é que se pode chegar ao diagnóstico correto de AR (Silva *et al.*, 2003). No entanto, a existência de FR e de ACPA demonstrou aumentar significativamente a sensibilidade do teste para um diagnóstico precoce (Sulaiman, Wong, Ahmad & Ghazali, 2019).

A pesquisa de outros anticorpos também assume um papel importante. O anticorpo antifilagrina tem uma sensibilidade entre 46 e 55% e especificidade de 94 a 98% para a AR, o anticorpo antiprofilagrina tem sensibilidade entre 75 e 85% e especificidade de 85 a 90% e, se o seu valor for superior a 1/80 pode considerar-se que estamos perante um diagnóstico de AR (Silva *et al.*, 2003).

Mais recentemente, é realizado um teste que deteta a presença de ACPA. Estes são altamente específicos para o diagnóstico de AR e traduzem o prognóstico e a extensão da doença (Scher, Bretz & Abramson, 2014). O teste anti-CCP (do inglês *anti-cycle*

citrullinated peptide) utiliza péptidos artificiais para fazer a detecção (Kinloch *et al.*, 2011). Este apresenta uma sensibilidade e especificidade de 80 e 95%, respetivamente e, possui uma característica muito interessante pois em 50% dos casos em que se realizou a pesquisa do FR e este deu um valor negativo, o anti-CCP revela um valor positivo e declara a existência de AR (Silva *et al.*, 2003).

Não menos importante, há que prestar atenção ao diagnóstico diferencial, pois a AR pode confundir-se com outras doenças sistémicas e outras doenças que afetam as estruturas articulares e que apresentam dor e inflamação associadas (Silva *et al.*, 2003):

- A **Osteoartrose** difere da AR pois inicia-se em faixas etárias superiores e os seus sinais inflamatórios são de menor duração e não tão acentuados (Silva *et al.*, 2003);

- A **Fibromialgia**, apesar de também ter uma maior prevalência em indivíduos do sexo feminino, manifesta-se em idades mais jovens e os seus sintomas são bem definidos em zonas que não acometem articulações (Silva *et al.*, 2003);

- O **Lúpus Eritematoso Sistémico**, tal como a AR, pode apresentar dores fortes nas articulações, mas ao nível inflamatório será de carácter agudo e não crónico e não irá originar deformações articulares (Silva *et al.*, 2003);

- **Outras doenças** como Espondiloartropatias, Vasculites, Gota e Artrites Infeciosas, também devem fazer parte do diagnóstico diferencial (Silva *et al.*, 2003).

Para além dos exames mencionados anteriormente, o paciente com AR tem que apresentar certas manifestações clínicas de forma a classifica-lo como portador desta doença. Na tabela seguinte (Tabela 1) constam os sete parâmetros para a classificação, sendo que o paciente com AR deve apresentar pelo menos quatro deles, sendo que, os primeiros quatro parâmetros devem estar presentes há pelo menos seis semanas (Silva *et al.*, 2003).

Tabela 1: Critérios para classificação da Artrite Reumatóide [Adaptado de (Silva *et al.*, 2003)].

1. Rigidez matinal articular (pelo menos 1 hora);
2. Artrite de três ou mais áreas articulares (mãos, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, pés);
3. Artrite das articulações das mãos;
4. Artrite sistêmica (ambos os lados do corpo);
5. Nódulos reumatóides;
6. Presença do Fator Reumatóide.
7. Alterações Radiológicas (erosões e/ou porose justa-articular)

2.1.3 Tratamento

Perante um paciente com esta condição, o objetivo é reduzir a inflamação pois é esta que origina deformidades e morbidade (Silva *et al.*, 2003). O tratamento também tem como objetivo a manutenção da função e da qualidade de vida do paciente (Al-yassiri, 2013).

Para isto, recorre-se a estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Dentro das estratégias não farmacológicas, na presença de um cenário sintomático como dor e fadiga, aconselha-se evitar a realização de atividades físicas exageradas e, preferir exercícios planeados, suaves e com vista ao fortalecimento da musculatura. Em articulações muito inflamadas preconiza-se a aplicação de calor localmente e imobilização (Passos, 2016).

A terapêutica indicada para cada paciente depende das características do mesmo e da sua doença tais como a severidade e a utilização e resposta a terapêuticas anteriores (Bagatini *et al.*, 2011).

Como estratégias farmacológicas, utilizam-se medicamentos que atuam na dor (analgésicos) (Passos, 2016) e que atuem na supressão da inflamação (anti-inflamatórios não esteróides e anti-inflamatórios esteróides, ou seja, os corticosteróides) e, para evitar nova recorrência inflamatória são prescritos medicamentos modificadores do curso da

doença (DMARD – do inglês *disease modifying anti-rheumatic drugs*), ou seja, medicamentos anti-reumáticos (Silva *et al.*, 2003).

Os DMARD têm uma ação imunomoduladora (Passos, 2016) e existem dois tipos, os convencionais e os biológicos. No que diz respeito aos convencionais, nestes se incluem fármacos como o Metotrexato, Hidroxicloroquina, Leflunomida, Sulfassalazina e Minociclina (Passos, 2016). Em relação aos agentes biológicos, estão disponíveis fármacos como o Rituximab, Infliximab, Etanercept e Abatacept (Souza *et al.*, 2016).

O tratamento com DMARD passa pela inibição do TNF- α para suprimir o processo inflamatório (Segal *et al.*, 2008). Nos últimos anos surgiram novas opções terapêuticas para a AR e são divididas em três grupos: Monoclonais, recetores solúveis e pequenas moléculas inibitórias. No grupo dos monoclonais tem-se como exemplo o Infliximab (anti-TNF), Tocilizumab (Inibidor da IL-6) e Rituximab (bloqueia uma molécula conhecida como CD20). Nos recetores solúveis estão disponíveis medicamentos como o Etanercept (anti-TNF) e o Abatacept e nas pequenas moléculas inibitórias o Ematinib e o Tofacitinib (Passos, 2016).

No grupo dos analgésicos, mais frequentemente é prescrito o Paracetamol e, para dor mais severa, os analgésicos opióides entre os quais a Codeína e o Tramadol. No que toca aos AINE o mais conhecido e prescrito é o Ibuprofeno (Passos, 2016).

Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia disponibiliza recomendações para proposta terapêutica da AR, datado de 2012, sendo que foi realizado um *update*, datado do ano 2016 que se encontra em concordância com a proposta terapêutica que se encontra na tabela seguinte (Tabela 2). Nesta tabela consta a proposta terapêutica para a AR tendo em conta a evolução da mesma.

Tabela 2: Proposta terapêutica para a AR tendo em conta a evolução da doença [Adaptado de (Passos, 2016)].

AR recente (até 6 meses de evolução)	
Tratamento Inicial	Metotrexato (dose máxima tolerada) + AINE ou corticosteróide
3 meses após, sem resultado satisfatório	(Metotrexato + Leflunomida) ou (Metotrexato + biológico anti-TNF)
3 meses após, sem resultado satisfatório	Metotrexato + Leflunomida + biológico anti-TNF
AR estabelecida (mais de 6 meses de evolução)	
Tratamento Inicial	Metotrexato
Sem resposta satisfatória	(Metotrexato + Leflunomida) ou (anti-TNF + Metotrexato)
Sem resposta satisfatória	Outro anti-TNF ou outro monoclonal não TNF (abatacept, rituximab ou tocilizumab) + Tofacitinib + Metotrexato

2.2 Manifestações Orais da Artrite Reumatóide

2.2.1 Doença Periodontal

A DP é uma doença inflamatória crónica de carácter hereditário ou adquirido (Vergnes *et al.*, 2012) caracterizada pelo desequilíbrio do microbioma (constituído por microrganismos comensais e patogénicos (Scher *et al.*, 2012)) da cavidade oral, em que ocorre a destruição dos tecidos de suporte periodontal (gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar) e, conseqüentemente, pode conduzir à perda de peças dentárias (Gualtierotti *et al.*, 2019; Abrão *et al.*, 2016).

DP diz respeito a qualquer condição inflamatória do periodonto, estando incluídas tanto a gengivite como a periodontite e ambas são causadas pelos microrganismos presentes na placa bacteriana. A gengivite é uma condição reversível e passa a designar-se periodontite quando a inflamação perpetua e se estende aos tecidos de suporte periodontal (Vergnes *et al.*, 2012).

Para o desenvolvimento desta doença é necessária a presença de bactérias *Gram* negativas e bactérias anaeróbias. Sendo as principais responsáveis pela sua patogenia as bactérias *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (Vergnes *et al.*, 2012) que pertencem ao chamado “complexo vermelho” de bactérias (Scher *et al.*, 2014).

Existe, portanto, um processo recíproco entre o biofilme e o periodonto, em que ocorrem respostas do foro vascular e celular (Carvalho *et al.*, 2009).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, cerca de 10 a 15% da população mundial tem DP (Abrão *et al.*, 2016).

No estudo realizado por Mobini, Maboudi e Mohammadpour (2017), 60% dos pacientes com AR apresentavam também DP.

A presença de DP é um fator agravante para diversas doenças, nomeadamente a *Diabetes mellitus*, doenças reumáticas e doenças cardíacas (aterosclerose, enfarte do miocárdio, AVC (Acidente Vascular Cerebral)) (Paixão *et al.*, 2019; Garcia *et al.*, 2012).

A DP representa um foco infeccioso persistente, com consequências negativas para o equilíbrio metabólico, podendo mesmo ser responsável pelo agravamento da doença reumatológica (Paixão *et al.*, 2019).

É descrita a possibilidade de a AR poder desencadear uma resposta imunológica por parte do periodonto e, assim, aumentar a predisposição/suscetibilidade à DP (Garcia *et al.*, 2012). Segundo Carvalho *et al.* (2009) os portadores de AR possuem uma probabilidade de 1,24 vezes superior de desenvolverem doença periodontal do que os indivíduos saudáveis.

Como mencionado anteriormente, pensa-se que estas doenças tenham uma relação entre si. Tanto na AR como na doença periodontal existe uma inflamação crónica no tecido conjuntivo que abrange as estruturas ósseas, que culmina na ativação do sistema do complemento e, por conseguinte, ocorre a produção de citocinas e prostaglandina E-2, outras células inflamatórias e a libertação dos produtos do seu metabolismo (Carvalho *et al.*, 2009).

Uma vez que ambas as doenças (DP e AR) são crónicas e inflamatórias e possuem características clínicas e patogénicas semelhantes, como alterações no equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias (Kaur, White & Bartold, 2012) foi feita uma associação significativa entre as duas (Abrão *et al.*, 2016).

Tanto na AR como na DP, ocorre uma destruição exagerada dos tecidos constituídos por colagénio. Na AR estes são o osso, cartilagem e articulação e, na DP, estes tecidos são o osso alveolar, o ligamento periodontal e a gengiva (Souza *et al.*, 2016).

A destruição ou manutenção da matriz extracelular na AR e na DP depende da interação entre as MMP e os inibidores destas, ou seja, quando esta relação entra em desequilíbrio, os processos de reabsorção e formação óssea ficam comprometidos de tal

modo que dão origem à instalação da doença (Carvalho *et al.*, 2009). Dá-se a ativação de osteoclastos e, tanto na DP como na AR dá origem à destruição óssea (Souza *et al.*, 2016).

Num estudo realizado na Faculdade de Odontologia de Queensland, na Austrália, verificou-se que existe uma maior prevalência de AR em pacientes com DP (3,9%) do que em pacientes com ausência desta patologia (0,6%). Dentro desses 3,9%, 62,5% foram diagnosticados com periodontite avançada. Com isto, foi concluído que em periodontites moderadas e severas existe um maior risco de desenvolver AR (Paixão *et al.*, 2019).

De acordo com Silvestre-Rangil *et al.* (2016) os pacientes com AR, em relação à sua condição periodontal, possuíam maiores valores de profundidade de sondagem (4-5 mm), maior perda de inserção e maior acumulação de placa bacteriana, comparativamente com o grupo de controlo.

Carvalho *et al.* (2009), num estudo realizado com base numa população da Ilha Terceira, Açores, adita a existência de maiores valores no que toca à recessão gengival e a presença de menor número de dentes nas arcadas dentárias de pacientes com AR. O mesmo estudo conclui que existe ainda maior presença de hemorragia à sondagem no grupo com AR, sendo este achado explicável de duas formas possíveis: ou devido ao componente inflamatório ou como efeito da terapêutica associada à AR tais como corticosteroides e AINE. Pandey *et al.* (2018) acrescentam que os pacientes com as duas patologias, ou seja, AR e DP, apresentam um maior envolvimento de furca nos dentes multirradiculares e uma maior perda de osso alveolar.

Uma outra teoria acerca da associação da AR e da DP está a ser investigada. Esta diz respeito à existência de evidências de que a bactéria *Porphyromonas gingivalis* desempenhe um papel importante nas duas doenças. Esta bactéria, proveniente da cavidade oral, tem a capacidade de invadir as células cartilaginosas, mais propriamente os condrócitos, causando alterações no ciclo celular e induzindo a sua apoptose, e, assim, tendo uma ação no que diz respeito ao agravamento da AR (Abrão *et al.*, 2016).

Pensa-se que uma outra causa para a sua virulência em ambas as doenças seja devido ao fato de a bactéria *Porphyromonas gingivalis* ser a única bactéria capaz de expressar a enzima PAD que, como referido anteriormente, é responsável pela formação de proteínas citrulinadas (Scher *et al.*, 2014; Kinloch *et al.*, 2011; Vergnes *et al.*, 2012) e, para além de ser fator desencadeante da AR, também tem uma ação no seu agravamento (Garcia *et al.*, 2012).

As bactérias periodontopatogénicas são formadas por um lipopolissacárido e este possui epítomos na sua constituição, que são considerados como iniciadores da resposta imunológica da AR (Garcia *et al.*, 2012). Esse facto juntamente com o aumento de citocinas nos pacientes com AR, a presença de bactérias periodontopatogénicas e uma cavidade oral propícia à sua propagação, aumentam a suscetibilidade do indivíduo para a DP.

O tabaco também tem um efeito nefasto sobre a cavidade oral, nomeadamente na DP. É considerado um fator de risco para a inflamação e destruição do periodonto. Os componentes do tabaco influenciam as bactérias que permanecem na boca tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sendo estas mais comumente encontradas em pacientes fumadores do que em não fumadores. E, estes fatos sugerem que o tabaco, com influência direta na DP, tem também influência no agravamento da AR. Existem fortes evidências da sua relação com o HLA e a promoção do desenvolvimento de ACPA (Scher *et al.*, 2014).

É sugerido também que a existência de uma maior atividade por parte dos neutrófilos, como acontece na AR, possa servir como um estímulo para a ativação de outros neutrófilos e a sua atuação na outra doença, neste caso a DP. O mesmo pode acontecer inversamente, ou seja, maior atividade celular na DP pode desencadear ativação de neutrófilos que vão atuar na doença reumática (Garcia *et al.*, 2012).

A persistência da DP pode interferir na ação dos DMARD (Souza *et al.*, 2016). Quando o paciente é diagnosticado com DP é submetido a tratamentos que consistem, numa primeira instância em procedimentos não cirúrgicos com o objetivo de eliminar os agentes causadores da doença, que neste caso são a placa bacteriana e produtos do seu

metabolismo e o tártaro (Scher *et al.*, 2014). Segundo Kaur *et al.* (2012) e Garcia *et al.* (2012) os pacientes submetidos a tratamentos periodontais apresentam uma diminuição da atividade e severidade da AR.

No estudo de Scher *et al.* (2012) foi concluído que os microrganismos periodontopatogênicos existem em maior quantidade nos indivíduos com AR e têm tendência a diminuir à medida que a DP vai sendo controlada. Este fato pode dever-se do impacto da terapêutica associada ao tratamento da AR, principalmente dos medicamentos com propriedades antibacterianas, tal como o Metotrexato.

2.2.2 Articulação Temporomandibular

A ATM é uma articulação sinovial que se localiza entre o côndilo da mandíbula, a eminência articular do osso temporal e a fossa mandibular do osso temporal (Hoyuela *et al.*, 2015) e permite a realização de movimentos da mandíbula em relação à maxila (Young, 2015).

É a articulação com maior atividade no corpo humano, registrando mais de 2000 movimentos ao longo de todo o dia (Al-yassiri, 2013).

As estruturas articulares da ATM são constituídas por tecido conjuntivo fibroso que lhe confere maior resistência e capacidade de reparação como resposta a estímulos agressivos externos do que nas restantes articulações que são formadas por cartilagem hialina (Young, 2015).

Quando a AR afeta a ATM, manifesta-se de uma forma mais agressiva, causando transtornos no sistema estomatognático (Torres *et al.*, 2011).

A afetação da ATM e a sua consequente disfunção é a condição mais frequente de dor orofacial de causa não dentária, sendo a manifestação orofacial mais comum associada à AR (Abrão *et al.*, 2016).

O reconhecimento da ATM como manifestação da AR foi primeiramente descrito por Garrod em 1874. O autor identificou o envolvimento desta articulação em 2 a 88% dos casos de pacientes com AR. Esta discrepância é explicada pois o diagnóstico depende dos critérios utilizados para o mesmo, da população-alvo e dos meios de avaliação da ATM (Torres *et al.*, 2011).

O envolvimento da ATM na AR também parece incidir mais sobre o sexo feminino (Al-yassiri, 2013). E, apesar de a AR ser maioritariamente registada nas faixas etárias acima dos 35 anos, esta também pode ocorrer em crianças (Torres *et al.*, 2011). Quando tal acontece, é chamada de Artrite Juvenil Idiopática ou Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ) (Mays *et al.*, 2012).

Segundo Mays *et al.* (2012), 50% das crianças com AR apresentam envolvimento da ATM. Nestas faixas etárias muito jovens a AR pode ter implicações mais graves do que num indivíduo já desenvolvido, podendo ter como consequências restrições no crescimento da mandíbula e, consequentemente, micrognatia e anquilose. O que resulta numa deformação facial e o paciente pode desenvolver uma maloclusão e apresentar uma conformação/aparência facial típica de um pássaro (Pandey *et al.*, 2018), com um perfil facial convexo (Souza *et al.*, 2016).

No caso clínico apresentado por Bhatt, Karjodkar, Sansare e Patil (2014), respetivo a uma paciente do sexo feminino, com 14 anos de idade e com diagnóstico de ARJ, verificou-se que as lesões causadas na ATM culminaram numa limitação da abertura da boca o que impedia, para além de muitas funções, a higiene oral. Foi ainda observado o achatamento do côndilo, micrognatia e retrognatia.

Nalguns casos, nestes pacientes infantis, as vias aéreas podem apresentar-se mais estreitas e ocorrer também hipotonicidade dos músculos da orofaringe e resultar na obstrução das vias aéreas superiores (Pandey *et al.*, 2018).

Nos adultos, na maioria dos casos, o envolvimento da ATM devido à AR, é assintomática (Hamburger, 2016) e só se manifesta sintomaticamente como um desconforto quando o paciente já apresenta limitações nos movimentos mandibulares (Mays *et al.*, 2012).

Quando há presença de sintomas dolorosos, dada a proximidade de estruturas, o paciente pode experimentar dor facial e dor de cabeça (Witulski *et al.*, 2014), pois a dor na articulação pode irradiar e ainda manifestar sintomas como odontalgia, otalgia e/ou zumbidos, cefaleias e neuralgias inespecíficas (Abrão *et al.*, 2016).

Quando o paciente apresenta um quadro sintomático, é comum exibir sintomas como dor aguda bilateral que pode irradiar e, por isso, se considera uma dor difusa e que exacerba durante a função (como durante a mastigação e a fala) (Abrão *et al.*, 2016). No entanto, podem haver períodos de remissão ou, pelo contrário, períodos de exacerbação dos sinais e sintomas (Paixão *et al.*, 2019).

Clinicamente, quando a ATM é afetada, pode observar-se maloclusão e desvio mandibular para o lado afetado (Souza *et al.*, 2016), sensibilidade e inflamação da região pré-auricular, rigidez da articulação registada nos primeiros períodos da manhã, nomeadamente do polo lateral do côndilo, limitação dos movimentos mandibulares (Abrão *et al.*, 2016; Segal *et al.*, 2008), dor muscular associada aos músculos mastigatórios e/ou cervicais (Abrão *et al.*, 2016) e crepitação ou estalidos (49,3% das pacientes com AR apresentavam presença de sons articulares (Hoyuela *et al.*, 2015)).

A presença de crepitação, por norma, sugere a existência de alterações estruturais. Apesar disso, estas podem ocorrer mesmo sem crepitação o que poderá querer dizer que já houve remodelação e adaptação da articulação e suas estruturas (Torres *et al.*, 2011).

Pode ainda verificar-se dureza à palpação dos músculos mastigatórios e da ATM (Moen *et al.*, 2005).

Radiograficamente, num estágio inicial, pode ser observado um aumento do espaço articular. Posteriormente essas alterações tornam-se erosivas e podem ser detetadas alterações nas estruturas ósseas, nomeadamente da cabeça de ambos os côndilos que se pode estender até à fossa articular (Figura 3). Pode ainda haver anquilose ou fibrose articular (Abrão *et al.*, 2016; Paixão *et al.*, 2019). Se o osso temporal for afetado, radiologicamente pode ser observada a perda da eminência articular (Hamburger, 2016) (Figura 4).



Figura 3: Ortopantomografia em que se observa erosão e achatamento do côndilo mandibular esquerdo decorrente da AR [Adaptado de (Hamburger, 2016)].

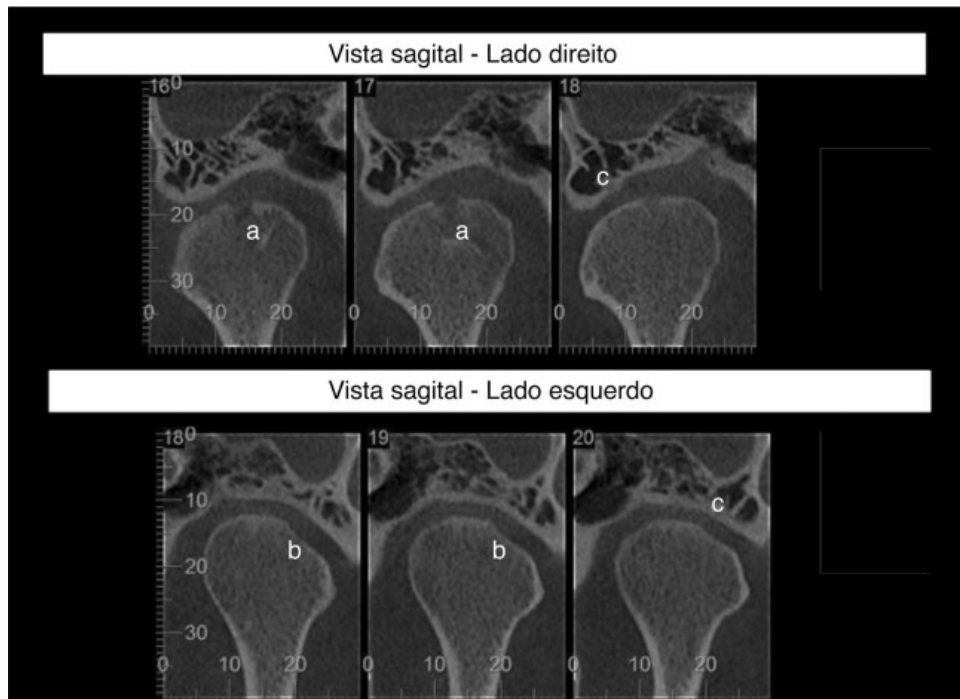


Figura 4: Tomografia Computorizada da ATM num paciente com AR e com presença de estalido durante a mastigação. (a) quisto subcondral na porção superior da cabeça do côndilo direito, (b) desgaste na porção lateral da cabeça do côndilo esquerdo e (c) achatamento das eminências articulares direita e esquerda [Adaptado de (Abrão *et al.*, 2016)].

No estudo de Cordeiro *et al.* (2016), em 90% dos pacientes com AR foi detetada a presença de alterações ósseas degenerativas em que a mais prevalente, afetando 78,7% dos pacientes era o achatamento do côndilo e, de seguida a existência de osteófitos em 39,3% dos pacientes.

O exame complementar de diagnóstico de carácter radiológico que era considerado o *gold standard* para a observação das estruturas articulares e tecidos moles associados era a ressonância magnética que, comparada com o raio-x convencional, representava de forma mais detalhada e precisa estas estruturas. Com este exame de diagnóstico, é ainda possível observar a acumulação de líquido no espaço articular da ATM (Witulski *et al.*, 2014). Hoje em dia considera-se o CBCT (do inglês *cone beam computed tomography*) o exame preferencial para análise de alterações degenerativas (Cordeiro *et al.*, 2016).

Hoyuela *et al.* (2015) conduziram um estudo em mulheres em que se verificou que as portadoras de AR apresentavam diminuição da força de mordida que é definida como uma ação auxiliada pelos músculos elevadores da mandíbula e permite quantificar a eficácia mastigatória. Se ocorrer a diminuição da força de mordida, esta pode ser justificada como um efeito colateral da própria doença ou devido ao efeito que as alterações na articulação têm na musculatura.

A atrofia muscular pode ser resultado da redução da força de mordida (Torres *et al.*, 2011).

Ainda relativamente ao estudo referido anteriormente, da autoria de Hoyuela *et al.* (2015), constatou-se que as pacientes com AR apresentavam menor número de peças dentárias comparativamente ao grupo controlo e, essas ausências interferiam diretamente com o sistema estomatognático, resultando em alterações oclusais e funcionais e, consequentemente provocar alterações na musculatura.

Outra situação clínica relevante que foi mencionada por Garcia *et al.* (2012), refere que a afetação da ATM, nomeadamente o achatamento da cabeça do côndilo, pode originar mordida aberta anterior e retrognatia. Estas condições são possíveis causadoras de distúrbios do sono como apneia do sono obstrutiva.

No estudo conduzido por Moen *et al.* (2005) constatou-se que após 54 semanas de terapêutica conjunta com Metotrexato e Infliximab existe uma paragem na progressão da destruição articular e uma diminuição dos sintomas (dor na ATM e músculos) e aumento da funcionalidade.

2.2.3 Síndrome de Sjögren Secundária

A Síndrome de Sjögren (SS), descrita em 1933 por Henrik Samuel Conrad Sjögren, oftalmologista de proveniência sueca (Sasaki, Ricci, Lima-Arsati & Basting, 2006) é uma doença autoimune que afeta as glândulas exócrinas, como as glândulas salivares e lacrimais (Saccucci *et al.*, 2018). Estas glândulas, principalmente as áreas periductais (Mays *et al.*, 2012), são alvo de um infiltrado de linfócitos, que causam inflamação da glândula e a sua consequente destruição, havendo uma diminuição da sua atividade secretora (Maeshima, Furukawa, Maeshima, Koshiba & Sakamoto, 2013). Para além da infiltração linfocitária existe ainda uma hiperatividade imunológica (Pandey *et al.*, 2018).

Esta doença é a segunda doença autoimune mais registada na população, sendo que a primeira é a AR (Mathews, Kurien & Scofield, 2008). Estima-se que atinja 0,2% da população mundial (Abrão *et al.*, 2016) e que se expresse em pelo menos 22,2% dos pacientes com AR (Torres *et al.*, 2016), com maior incidência no sexo feminino com um rácio de 9:1 comparativamente com o sexo masculino, e manifesta-se sintomatologicamente por volta dos 43,8 anos de idade (Sasaki *et al.*, 2006).

Na ausência de outras doenças sistémicas autoimunes esta síndrome é classificada como primária, ou seja, Síndrome de Sjögren primária. No caso de o paciente ser portador de alguma doença do tecido conjuntivo, nomeadamente AR e Lúpus Eritematoso, esta síndrome passa a ser designada de Síndrome de Sjögren secundária (SSs) (Gualtierotti *et al.*, 2019).

Para a classificação da SSS, o paciente deve apresentar sintomas oculares ou sintomas orais e pelo menos dois parâmetros dentro de qualquer dos itens designados por sinais oculares, histopatologia e envolvimento das glândulas salivares apresentados na tabela seguinte (Tabela 3):

Tabela 3: Critérios de Classificação para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren Secundária. [Adaptado de (Mays *et al.*, 2012)].

<p>Sintomas oculares (obter uma resposta positiva em uma das seguintes perguntas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tem diariamente, de forma persistente e incómoda, os olhos secos há mais de 3 meses? - Tem uma sensação recorrente da presença de “areia” nos olhos? - Usa substitutos de lágrimas mais de 3 vezes por dia?
<p>Sintomas orais (obter uma resposta positiva em uma das seguintes perguntas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tem diariamente, a sensação de boca seca há mais de 3 meses? - Tem uma sensação recorrente ou persistente de inchaço nas glândulas salivares? - Bebe frequentemente líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?
<p>Sinais oculares (obter um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teste de Schimer, realizado sem anestesia (≤ 5 mm durante 5 minutos). - Obter a cor rosa bengala ou outro resultado de corante ocular (≤ 4) no sistema de classificação proposto por Van Bijsterveld.
<p>Histopatologia</p> <p>- Sialoadenite focal linfocítica (em que a mucosa apresenta um aspeto normal) em que existe uma contagem de focos ≥ 1 (um foco é um aglomerado de mais do que 50 linfócitos em 4 mm² de tecido glandular). A biópsia é realizada às glândulas salivares minor e a amostra avaliada por um Histopatologista.</p>
<p>Envolvimento das glândulas salivares (obter um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes de diagnóstico):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluxo salivar não estimulado ($\leq 1,5$ ml durante 15 minutos). - Sialografia da glândula parótida em que se observa a presença de sialectasias (dilatação) difusas de padrão punctiforme, cavitário ou destrutivo, de forma não obstrutiva dos ductos major. - Cintilografia em que se observa uma captação de saliva tardia, a sua concentração reduzida e/ou a sua excreção tardia.

A etiologia desta síndrome ainda não é conhecida, mas pensa-se que poderá dever-se a um estímulo ambiental, também este desconhecido, em indivíduos geneticamente predispostos, tal como acontece em outras doenças autoimunes (Mays *et al.*, 2012).

Estímulos virais (vírus Epstein Barr, vírus Linfotrófico Humano I, vírus da Hepatite C e Enterovírus), stress e estímulos hormonais também são considerados como possíveis desencadeadores desta doença (Mays *et al.*, 2012).

Existem poucos estudos sobre a possibilidade desta condição ter uma causa exclusivamente genética. No entanto, acredita-se numa associação entre a SS, genes do MHC, tais como o HLA-DR e HLA-DQ, e polimorfismos em genes associados ao interferão tipo I (Mays *et al.*, 2012; Crincoli *et al.*, 2018).

Após o estímulo e ativação da resposta imune, ocorre uma ativação das células epiteliais em órgãos-alvo, sendo que estas células epiteliais atuam como células apresentadoras de antígeno e como células pró-inflamatórias, expressando moléculas do MHC e existe a formação de elevadas quantidades de citocinas pró-inflamatórias, dando origem a uma resposta imunológica exacerbada (Mays *et al.*, 2012).

O diagnóstico desta síndrome é clínico e é complementado com análises laboratoriais (Hamburger, 2016).

Ao nível sistémico esta síndrome pode apresentar sinais cutâneos, respiratórios, renais, hepáticos, neurológicos (sistema nervoso central e periférico), vasculares (Abrão *et al.*, 2016; Mays *et al.*, 2012; Torres *et al.*, 2016; Mathews *et al.*, 2008) e gastrointestinais (Torres *et al.*, 2016). Mais especificamente, ao nível glandular, como já referido anteriormente, esta síndrome afeta as glândulas lacrimais e salivares.

De acordo com o estudo realizado por Aliko, Ciancaglini, Alushi e Tafaj (2010) a partir de uma população Albanesa com AR, e com base no teste de Schimer's (quantifica o grau de secura ocular através da medição da produção de lágrimas (Bezerra, Neto, Dias & Gomes, 2010)), concluiu-se que 48,9% dos pacientes

apresentavam baixo fluxo/lubrificação lacrimal e, relativamente ao fluxo salivar reduzido apenas 27,3% dos pacientes foram afetados.

O estudo de Hadi e Zaidan (2011) conclui também que a taxa de fluxo salivar se encontra diminuída nos pacientes com AR. A explicação para as diferenças verificadas entre as taxas de fluxo das glândulas salivares e lacrimais, pode advir da eventual possibilidade de a afetação das glândulas lacrimais ser maior, ou devido a estas serem afetadas primeiro ou devido ao seu tamanho, ser menor do que as glândulas salivares.

Existe ainda uma outra explicação sugerida para justificar estas diferenças nas taxas de fluxo, que é explicado pelo fato de termos maior quantidade de glândulas salivares do que lacrimais, o que pode produzir maior quantidade e também estas glândulas serem suscetíveis a estímulos externos e, portanto, aqui se justificariam as diferenças (Aliko *et al.*, 2010).

Mais especificamente, no que toca à cavidade oral, as suas manifestações estão diretamente ligadas à afetação das glândulas salivares e consequente diminuição da atividade secretora. As glândulas parótidas e submandibulares são afetadas uni ou bilateralmente, sendo mais frequente a sua manifestação bilateral (Pereira, Amaral, Szajubok, Lima & Chahade, 2006).

Um dos primeiros sinais desta condição é exatamente a alteração de tamanho, de forma assintomática, da glândula parótida e/ou de qualquer outra glândula salivar major (Abrão *et al.*, 2016; Mays *et al.*, 2012) (Figuras 5, 6 e 7). Este aumento de tamanho pode dever-se ao processo inflamatório propriamente dito, a uma obstrução do ducto excretor, da existência de células tumorais (Hamburger, 2016) ou de outras doenças metabólicas (Torres *et al.*, 2016). É importante realizar consultas mais frequentes para vigiar esta situação, para ser possível fazer o diagnóstico diferencial e excluir patologias como infeções bacterianas (Mays *et al.*, 2012) ou até mesmo a existência de um Linfoma (Pandey *et al.*, 2018).



Figura 5: Lesão benigna de componente linfoepitelial da glândula parótida [Adaptado de (Mays *et al.*, 2012)].



Figura 6: Edema da glândula parótida na Síndrome de Sjögren (Gualtierotti *et al.*, 2018).



Figura 7: Ecografia das glândulas submandibulares evidenciando aumento de volume e diminuição da homogeneidade da glândula submandibular direita [Adaptado de (Bezerra *et al.*, 2010)].

Como complicações tardias, a SS pode então culminar no desenvolvimento de linfomas de células B em aproximadamente 4 a 7% dos pacientes (Pinheiro *et al.*, 2017).

Histologicamente, através de biópsia das glândulas salivares menores provenientes do lábio de pacientes com AR, verificou-se a existência de pequenos infiltrados linfocitários em redor das células e pode levar à destruição dos ácinos glandulares e, numa situação mais severa, o desenvolvimento de fibrose (Torres *et al.*, 2016).

Para a correta análise histológica é necessário que estejam presentes entre 4 a 6 lóbulos da glândula para ser considerada uma amostra representativa da mesma. Estaremos perante um resultado de *focus* positivo se, em 4 mm² de amostra existirem mais do que 50 linfócitos. Mediante isto, será atribuído um valor para o diagnóstico de SS (Wicheta, Groen, Faquin & August, 2017).

Derivado da SS e numa situação em que existe uma menor produção de saliva podem observar-se duas condições: Hipossalivação (baixo fluxo salivar) e/ou Xerostomia (sensação de boca seca) (Abrão *et al.*, 2016).

A **xerostomia** pode ou não acompanhar a hipossalivação. Afeta cerca de metade (50%) dos portadores de AR (Silvestre-Rangil *et al.*, 2016; Hadi & Zaidan, 2011).

Os pacientes diagnosticados com AR recentemente têm mais queixas de xerostomia do que aqueles que convivem com a doença há mais tempo. Uma explicação plausível para isso pode estar relacionada com o efeito da terapêutica para a AR, nomeadamente o Metotrexato (Hadi & Zaidan, 2011). No entanto, Al-yassiri (2013) contraria estes resultados dizendo que existem mais casos de xerostomia nos pacientes diagnosticados com AR há mais anos.

Em termos sintomáticos os pacientes referem disfagia (dificuldade em engolir), disgeusia (alteração do paladar) (Crincoli *et al.*, 2018), sensação de secura e ardência bucal (Bezerra *et al.*, 2010).

A xerostomia altera o conteúdo proteico da saliva e existe uma menor produção de IgA (Mathews *et al.*, 2008). A saliva produzida, quando estamos perante um quadro de xerostomia apresenta um aspeto espesso e de coloração esbranquiçada (Bezerra *et al.*, 2010). Clinicamente, derivado da xerostomia podemos observar inflamação da mucosa oral e da língua, halitose, estomatite, cáries dentárias (Maeshima *et al.*, 2013) e perda de peças dentárias (Segal *et al.*, 2008).

No que diz respeito à **hipossalivação**, esta é observada em 43% dos indivíduos com AR (Abrão *et al.*, 2016).

A hipossalivação é responsável por disfonia, disfagia, odinofagia, causa uma maior suscetibilidade a infeções da orofaringe, esofagites frequentes, e ainda interrupções no sono devido à necessidade de constante hidratação. Estas manifestações ocorrem, pois, a saliva tem funções extremamente importantes para o equilíbrio na cavidade oral, tais como a sua capacidade-tampão, lubrificação da boca e das cordas vocais, tem uma ação antimicrobiana e auxilia na reparação dos tecidos epiteliais (Abrão *et al.*, 2016).

Glossite, língua fissurada, estomatite, quelite angular são outras das manifestações que podem ocorrer (Mays *et al.*, 2012) (Figuras 8 e 9).



Figura 8: (a) Língua despapilada e (b) com a presença de candidíase [Adaptado de (Abrão *et al.*, 2016)].



Figura 9: Língua Fissurada em paciente com Síndrome de Sjögren [Adaptado de (Mays *et al.*, 2012)].

No caso da quelite angular, esta é uma inflamação das comissuras labiais e ocorre mais frequentemente em indivíduos que possuem “dobras profundas” nesta zona e que são propícias à propagação de microorganismos. Pode ocorrer também em casos em que a dimensão vertical se encontra diminuída (Al-yassiri, 2013).

Não tendo a proteção conferida pela saliva, a mucosa pode apresentar uma cor mais avermelhada e eritematosa (Bezerra *et al.*, 2010) e torna-se friável causando lesões dos tecidos moles, tais como lesões aftosas e ulcerativas, lábios secos e gretados, língua despilada e síndrome da boca ardente (Mays *et al.*, 2012) que conduz a disgeusia e dificuldade na alimentação, interferindo em ações como engolir e beber (Abrão *et al.*, 2016; Al-yassiri, 2013).

As ulcerações orais não específicas (Serrano *et al.*, 2018) foram encontradas em 29,4% dos pacientes com AR e mais frequentes nos diagnosticados há mais tempo (Hadi & Zaidan, 2011). Estas lesões, para além de dolorosas, atuam como um ponto de entrada para os microorganismos presentes na cavidade oral e para o posterior desenvolvimento de infeções secundárias (Chakraborty & Achar, 2007).

A hipossalivação e/ou xerostomia são proporcionais ao tempo e severidade da AR (Silvestre-Rangil *et al.*, 2016). No decorrer do tempo, a recorrência desta taxa diminuída de saliva aumenta do risco de desenvolver cáries (Hamburger, 2016), com maior

incidência nas superfícies radiculares e nas superfícies oclusais e incisais dos dentes (Mays *et al.*, 2012).

Com vista ao tratamento desta síndrome, terapias de estimulação das glândulas salivares são utilizadas em que estão incluídos inibidores de TNF- α e IFN- α , que ainda carece de mais estudos (Mathews *et al.*, 2008). No entanto, estão a ser desenvolvidos estudos com resultados promissores no âmbito da estimulação elétrica das fibras secretoras (Hamburger, 2016; Pandey *et al.*, 2018).

2.2.4 Outras Manifestações Orais

Os pacientes com AR podem ter presentes hiperplasia gengival devido ao uso prolongado de ciclosporina (Segal *et al.*, 2008; Pandey *et al.*, 2018).

Pode ocorrer neuropatia do nervo Trigêmeo uma vez que a ATM e os músculos responsáveis pela mastigação são ambos enervados pelo ramo mandibular do nervo trigêmeo (Al-yassiri, 2013).

Derivado do uso continuado de medicação o paciente pode apresentar manifestações tais como estomatite e reação liquenóide após utilização de D-penicilamina, sais de ouro e anti-reumáticos como Metotrexato (Garcia *et al.*, 2012; Pandey *et al.*, 2018)

2.2.5 Tratamento Médico-Dentário - Considerações

As deformações nas articulações dos pacientes com AR têm um impacto bastante redutor da qualidade de vida, limitando as suas capacidades funcionais e interferindo nas atividades diárias (Hoyuela *et al.*, 2015) e, sobretudo diminui a autonomia do paciente (Garcia *et al.*, 2012).

Por isso mesmo, é importante que o médico realize um diagnóstico precoce para que tanto a nível inflamatório como os índices laboratoriais da doença se encontrem controlados (Garcia *et al.*, 2012). O Médico Dentista também deve estar alerta no sentido da importância de um diagnóstico precoce uma vez que pode ser o primeiro profissional a ter contacto com a doença em virtude das manifestações orais da mesma (Abrão *et al.*, 2016).

Uma vez que não existe cura para a doença, o seu tratamento consiste na redução dos processos inflamatórios e edemas associados, redução da dor e restauração da função. Para isto, o paciente deve ser encaminhado para consultas de fisioterapia, repouso e terapêutica com anti-inflamatórios (Garcia *et al.*, 2012).

Em pacientes com este tipo de doenças reumatológicas a consulta de Medicina Dentária deve ser realizada no mínimo tempo possível e o paciente deve ser mantido numa posição confortável (Garcia *et al.*, 2012). Optar pela posição semi-supina, ao invés da tradicional posição supina. Para maior conforto do paciente, poderá ser necessária a utilização de uma almofada para sustentar os membros ou pescoço (Segal *et al.*, 2008).

Há que conhecer a medicação efetuada pelos pacientes, os seus efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas pois um paciente com este tipo de doença crónica muitas vezes encontra-se polimedicado. A polimedicação é descrita como a toma de seis ou mais fármacos concomitantemente ou a toma de um maior número de fármacos do que aqueles que estão prescritos (Bagatini *et al.*, 2011).

Deverá realizar-se uma história clínica detalhada dada a importância que a medicação que estes pacientes efetuam tem para a consulta de Medicina Dentária. Por exemplo, um DMARD, como a Sulfassalazina tem como efeito adverso uma possível discrasia sanguínea que pode desencadear um quadro de leucopénia e hemólise e posterior anemia hemolítica. Já os Sais de Ouro podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de estomatites, pela alteração de cor das mucosas para um tom mais azulado e, mais uma vez, por discrasias sanguíneas tais como leucopénia, trombocitopenia e anemia aplástica. O Metotrexato tem como efeitos colaterais ulcerações orais, leucopénia e anemia megaloblástica. Posto isto, há que ter especial

atenção no tratamento dentário a realizar mediante esta terapêutica e seus efeitos, especialmente extrações dentárias (Silva *et al.*, 2003).

Antes de prescrever algum anti-inflamatório adicional aos já tomados regularmente pelo paciente, verificar meticulosamente que medicação é que o paciente já faz, de forma a evitar intoxicação gástrica e renal (Pandey *et al.*, 2018). Bagatini *et al.* (2011) refere que a terapêutica conjunta de Metotrexato e um AINE pode ser causador de toxicidade a nível hematológico e no sistema gastrointestinal. No entanto, em baixas doses considera-se segura embora seja sempre necessário um maior controlo a fim de monitorizar sintomas de uma possível reação adversa grave.

O Médico Dentista deve apurar também a necessidade da prescrição de um protetor gástrico (Pandey *et al.*, 2018) tal como o Misoprostol, análogo das prostaglandinas (Treister & Glinck, 1999).

Importante ainda, relativamente à prescrição medicamentosa, cautela na prescrição de penicilinas, em que se inclui a Amoxicilina, pois existe evidência de que a sua toma concomitante com o Metotrexato cause um aumento da concentração do mesmo no plasma e conseqüentemente a apresentação de sinais e sintomas indicativos de toxicidade (Bagatini *et al.*, 2011).

Nos utilizadores de próteses articulares, deve-se apurar a necessidade ou não de realizar profilaxia antibiótica em procedimentos dentários mais invasivos (Garcia *et al.*, 2012; Pandey *et al.*, 2018).

Segundo Treister e Glick (1999), em pacientes com AR, a utilização de profilaxia antibiótica deve ser realizada sempre que se realizarem os seguintes procedimentos: extração dentária, tratamentos periodontais, colocação de implantes dentários e reimplantação de dentes avulsionados, tratamento endodôntico (instrumentação) ou cirurgias para além do ápex, colocação de bandas para fins ortodônticos, em caso da administração de anestesia intraligamentar e como profilaxia em destartarizações, caso se preveja que possa haver hemorragia durante o procedimento.

Estes pacientes podem também estar a fazer terapêutica oral com bifosfonatos para prevenção e tratamento de osteoporose. O risco de ocorrência de osteonecrose após procedimentos dentários invasivos é pequeno (0,5%) mas pode ser aumentado se o paciente tomar também corticosteróides. No entanto, apesar de o risco ser baixo, não deixa de ser um risco. Pode ser necessária a suspensão da terapêutica durante pelo menos dois meses antes da cirurgia (Souza *et al.*, 2016).

Num caso de estudo reportado por Justice, Khan, Logan e Jobanputra (2008), estes relatam o aparecimento de vesículas bolhosas, que se verificou corresponder à manifestação de Herpes Simplex-I depois de três administrações de Infliximab. Perante a forma ativa deste vírus, o Médico Dentista deverá evitar qualquer tipo de contato e fazer sempre uso de luvas como forma de proteção (Kanjirath, Peters & Inglehart, 2007).

Uma outra manifestação da terapêutica com Infliximab parece ser o aparecimento de estomatite (Moen *et al.*, 2005).

No que toca à sua higiene oral diária, os pacientes com AR necessitam de um maior cuidado (Mühlberg *et al.*, 2017). Escovar os dentes pode ser uma tarefa dolorosa (Paixão *et al.*, 2019). O uso de escovas elétricas ou de um adaptador para escovas manuais deve ser aconselhado nestes pacientes (Hamburger, 2016) com o intuito de auxiliar na realização de movimentos como a prensão ou elevação do braço (Garcia *et al.*, 2012). Aconselhar também a utilização de fio dentário com suporte para melhor acomodação nos movimentos e equipamento com jato de água (Treister & Glick, 1999).

No caso de o paciente ter como manifestação oral da AR a DP, o Médico Dentista deve focar a sua atenção para o ensino de técnicas corretas de higiene oral, a necessidade de realização de tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, utilização de antissépticos orais ou até de antibióticos (Vergnes *et al.*, 2012). No caso de ser necessária a utilização de antibioticoterapia sugere-se a terapêutica sistémica durante 7-10 dias com Amoxicilina e Ácido Clavulânico 500mg a cada 8 horas ou Clindamicina 300mg a cada 8 horas ou ainda Cefalexina 500mg a cada 6 horas (Pandey *et al.*, 2018).

Se o paciente apresentar disfunção articular na ATM, o Médico Dentista deve avaliar a extensão do problema e avaliar a necessidade da realização de terapia cognitivo-comportamental, da fabricação de uma goteira de estabilização mandibular e de terapia farmacológica e deve encaminhar o paciente para consultas de Fisioterapia (Mays *et al.*, 2012).

Mais ainda, o paciente deve eliminar hábitos nocivos como, por exemplo, roer as unhas e adotar, em termos alimentares, uma alimentação à base de comidas mais moles (Souza *et al.*, 2016).

Se com a implementação desta intervenção multidisciplinar não forem obtidos resultados e o paciente continuar a apresentar um quadro sintomático, há que considerar a hipótese da necessidade da realização de cirurgia ortognática. Esta é uma opção viável, embora invasiva, para o tratamento dos sintomas ou no caso de a ATM já apresentar significativa reabsorção óssea ou como indicação para corrigir discrepâncias dento-faciais causadas pela AR (Torres *et al.*, 2011). Apenas se avança para o tratamento cirúrgico quando o tratamento conservador falhou (Young, 2015).

Em crianças com ARJ e disfunção na ATM, estas devem ser encaminhadas para um cirurgião maxilofacial e ortodontista, se necessário (Souza *et al.*, 2016).

Em pacientes com taxas de fluxo salivar reduzido, é de elevada relevância a realização de consultas de rotina a cada 4-6 meses e radiografias anuais (Pandey *et al.*, 2018).

Nestes pacientes, naturalmente, existirá um maior risco de cárie, pois a saliva exerce funções muito importantes na cavidade oral e, ao longo do dia, esta sofre alterações na sua composição dependendo da função e da hora (Stefanski *et al.*, 2017). Esta é composta por enzimas, proteínas (lisozima – antibacteriana, prolina rica em proteína – importante para o processo de remineralização do esmalte, histatina – manutenção dos níveis de cálcio e fosfato importantes também para a remineralização do esmalte e bloqueio do processo de formação de tártaro, e mucinas), glicoproteínas, eletrólitos e outras moléculas que, juntos vão manter o equilíbrio da cavidade oral, ou seja, a sua homeostase (Mathews *et al.*, 2008).

Como referido anteriormente, estes pacientes apresentam um maior risco de cárie, portanto há que reforçar as técnicas de higiene oral e a adoção de uma dieta baixa em açúcares. Nesta consulta é importante que também seja realizada uma destartarização e aplicação tópica de flúor. Recomenda-se ainda a utilização de pastas e elixires com clorhexidina (Hamburger, 2016) e elixires com alta concentração de flúor (0,4% a 1,25%) (Mays *et al.*, 2012). Os pacientes devem ainda ser alertados para evitarem comidas secas, picantes ou ácidas (Pandey *et al.*, 2018), ingestão de álcool e cafeína e utilização de produtos como o tabaco e canábis pois interferem na função salivar (Torres *et al.*, 2016).

No caso de o paciente apresentar lesões ulcerativas, deve ser prescrito um colutório ou spray à base de benzidamina. Se a lesão permanecer por um período superior a 3 semanas, referenciar e enviar para um especialista em Medicina Oral (Souza *et al.*, 2016).

Se o paciente apresentar queixas de xerostomia, para diagnosticar corretamente esta condição são realizados alguns testes: a sialografia traduz alterações nos ductos, sialectasia e zonas sem o parênquima característico dos ácinos (Bezerra *et al.*, 2010), a cintilografia verifica a função das glândulas (Bezerra *et al.*, 2010) e uma sialometria para quantificar a taxa de secreção salivar (Abrão *et al.*, 2016). Se a taxa de secreção salivar se apresentar em valores menores que 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ temos um quadro de xerostomia (Maeshima *et al.*, 2013) mas, se a taxa se encontrar dentro de valores normais são realizados testes para averiguar possíveis alterações qualitativas da saliva para justificar a sensação de boca seca expressa pelo doente (Abrão *et al.*, 2016).

De forma a tentar compensar a diminuição da taxa salivar, podem ser prescritos estimulantes salivares. Estes apenas são usados se ainda houver alguma função glandular e temos como exemplo as pastilhas sem açúcar ou pastilhas constituídas por ácido málico ou ácido cítrico. Os sialogogos como a pilocarpina e a cevimelina, agonistas dos recetores muscarínicos da acetilcolina que estimulam os recetores M1 e M3 presentes nas glândulas salivares (Mays *et al.*, 2012) também são utilizados nestes casos e têm como vantagem a sua aquisição por um baixo custo (Sasaki *et al.*, 2006), mas são agentes causadores de possíveis reações adversas como suores, desconforto

abdominal e polaquiúria (Hamburger, 2016) e estão contra-indicados em portadores de patologias cardíacas e pulmonares (Pandey *et al.*, 2018).

Não havendo função glandular, por norma, recorre-se a substitutos salivares (carboximetilcelulose, glicerina, mucina gástrica de origem suína, azeite, óleo de linhaça e polímeros de cadeia longa) (Hamburger, 2016) que promovem a lubrificação e hidratação dos tecidos orais (Mays *et al.*, 2012) embora tenham como desvantagem a sua curta duração de ação e, por isso mesmo, foi concluído que o seu efeito será equivalente a uma constante hidratação com água (Hamburger, 2016).

Os pacientes diagnosticados com xerostomia e/ou hipossalivação podem apresentar dificuldades na utilização de próteses dentárias (Segal *et al.*, 2008). Nestes pacientes é importante estar alerta e atuar preventivamente no que toca a infeções fúngicas. Instruir o paciente para embeber a prótese em ácido benzóico, clorhexidina a 0,12% ou hipoclorito de sódio a 1%, diariamente (Pandey *et al.*, 2018) e aconselhar à não utilização da prótese durante o período da noite (Souza *et al.*, 2016).

Derivado de um baixo fluxo salivar e da importância que a saliva tem na cavidade oral, o paciente está mais suscetível a infeções fúngicas, frequentemente protagonizadas pelo microorganismo *Candida albicans*, podendo esta infeção apresentar-se na forma pseudomembranosa ou na forma eritematosa (Mays *et al.*, 2012). Esta infeção foi descoberta em 29,4% dos pacientes, com maior incidência nos pacientes com AR há mais tempo, e pode explicar-se pela imunossupressão causada pela toma de Metotrexato ou pelo baixo fluxo salivar (Hadi & Zaidan, 2011). Nestes casos, o Médico Dentista deverá prescrever um anti-fúngico tópico, como a Nistatina, que pode ser em forma de pastilhas ou elixir, em que se bochecha durante um período superior a 1 minuto com 5ml, quatro vezes por dia. Se houver recorrência de infeção, o Médico prescreve um anti-fúngico sistémico como o Diflucan, na forma de um comprimido de 150mg (Mays *et al.*, 2012).

Por último, no que respeita à reabilitação oral, o fato de o paciente poder ter xerostomia e/ou hipossalivação é condicionante. Pode ser difícil para este a adaptação e utilização de próteses parciais removíveis em casos de perda dentária, uma vez que os pacientes relatam desconforto e dor aquando da sua utilização. Posto isto, é sugerida a

colocação de implantes dentários nestes casos de não adaptação (Mori, Kobayashi, Ito & Yajima, 2018).

A utilização de implantes é considerada segura e com um resultado previsível (Almeida, Vianna, Arriaga & Moraschini, 2017). No entanto, existem riscos a considerar, nomeadamente a cicatrização da mucosa devido à falta de saliva, a não osteointegração do implante e o desenvolvimento de periimplantite após a osteointegração estar concluída (Mori *et al.*, 2018; Vissink, Spijkervet & Raghoobar, 2018). Contraditoriamente, Korfage *et al.* (2016) referem que a existência de condições sistémicas deixou de ser considerada um risco para o sucesso da osteointegração implantar.

Nestes pacientes polimedicados devido a doenças reumáticas, é provável que sejam prescritos corticosteróides que podem conduzir a níveis de osteoporose pois há uma diminuição da absorção de cálcio no intestino e a sua excreção via renal (Almeida *et al.*, 2017).

Segundo Donos e Calciolari (2014) a colocação de implantes em pacientes com AR tem elevadas taxas de sucesso, embora seja esperada alguma reabsorção óssea e hemorragia.

Mas, se forem aplicados todos os cuidados de manutenção e consultas de rotina com pouco intervalo entre elas, os implantes não estão contraindicados e a reabilitação será bem-sucedida e mantém-se bem integrada ao longo do tempo como é concluído no caso clínico reportado por Mori *et al.* (2018) com um follow-up de 3 anos.

Almeida *et al.* (2017) afirmam também que existe uma elevada durabilidade da reabilitação através de implantes dentários em pacientes com SS e uma melhoria significativa na sua qualidade de vida, uma vez que é restabelecida a função mastigatória perdida, conforto e estética.

Mas, nenhum tratamento é eficaz e concluído com sucesso sem a colaboração do paciente (Bezerra *et al.*, 2010).

3 Conclusão

A atuação no diagnóstico e tratamento das doenças autoimunes envolve uma equipa multidisciplinar. Dentro desta equipa deverá estar presente o Médico Dentista que deve ser conhecedor das características destas doenças, uma vez que, estas doenças têm frequentemente os seus primeiros sinais e sintomas como forma de uma manifestação oral e a primeira intenção do paciente é dirigir-se ao consultório dentário.

Desta forma, sendo, em muitos casos, o Médico Dentista o primeiro profissional de saúde a ter contato com a doença, é de elevada importância que este esteja munido de conhecimentos para poder efetuar um correto diagnóstico diferencial.

Nestes casos, em que é o Médico Dentista a ter o primeiro contacto com o paciente portador de AR, cabe ao mesmo encaminhar o paciente para um especialista em doenças reumatológicas. A partir daí, toda a equipa médica deve trabalhar em consonância para realizar uma boa gestão clínica da doença. O trabalho multidisciplinar desta equipa, contribuirá para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Para além disso, o Médico Dentista continuará a exercer um papel ativo no tratamento e manutenção de boas condições a nível da cavidade oral e a providenciar ao paciente os melhores cuidados de saúde oral, tendo em conta a especificidade da sua condição.

4 Referências Bibliográficas

- Abrão, A.L.P., Santana, C.M., Bezerra, A.C.B., Amorim, R.F.B., Silva, A.B., Mota, L.M.H., Falcão, D.P. (2016). O que o Reumatologista deve saber sobre as Manifestações Orofaciais das Doenças Reumáticas Autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 56(5): 441-450.
- Aliko, A., Ciancaglini, R., Alushi, A., Tafaj, A. (2010). Sicca symptoms and lacrimal and salivary flow in Albanian patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 39: 651-656.
- Almeida, D., Vianna, K., Arriaga, P., Moraschini, V. (2017). Dental implants in Sjögren's syndrome patients: A systematic review. *PLoS ONE*. 12(12): e0189507.
- Al-yassiri, A.M.H. (2013). Oral Findings in Rheumatoid Arthritis Patients. *Karbala Journal of Medicine*. 6(1):1584-1590.
- Bagatini, F., Blatt, C.R., Maliska, G., Trespash, G.V., Pereira, I.A., Zimmermann, A.F., Storb, B.H., Farias, M.R. (2011). Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 51(1): 20-39.
- Bezerra, T.P., Neto, I.C.P., Dias, E.O.S., Gomes, A.C.A. (2010). Síndrome de Sjögren Secundária: revista de literatura e relato de caso clínico. *Arquivos em Odontologia*. 46(4): 240-246.
- Bhatt, K.H., Karjodkar, F.R., Sansare, K., Patil, D. (2014). Juvenile idiopathic arthritis. *Contemporary Clinical Dentistry*. 5(1): 89-91.

- Carvalho, R.P., Almeida, R.F. (2009). Associação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatóide numa População da Ilha Terceira. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 50(2): 69-74.
- Chakraborty, P.P., Achar, A. (2007). Spontaneous Bleeding in a Patient of Rheumatoid Arthritis: A complication after Accidental Overdose of Methotrexate. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 55: 500-501.
- Choy, E. (2012). Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 51: 3-11.
- Cordeiro, P.C.F., Guimaraes, J.P., Souza, V.A., Dias, I.M., Silva, J.N.N., Devito, K.L., Bonato, L.L. (2016). Temporomandibular Joint Involvement in Rheumatoid Arthritis Patients: Association Between Clinical and Tomographic Data. *Acta Odontológica Latinoamericana*. 29(3): 219-224.
- Crincoli, V., Comite, M., Guerrieri, M., Rotolo, R.P., Limongelli, L., Tempesta, A., Iannone, F., Rinaldi, A., Lapadula, G., Favia, G. (2018). Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Sjögren Syndrome: An Observational Study. *International Journal of Medical Sciences*. 15(5): 475-483.
- Donos, N., Calciolari, E. (2014). Dental implants in patients affected by systemic diseases. *British Dental Journal*. 217(8): 425-430.
- Garcia, P. O., Santos, S. P., Mendonça, S. M. S. (2012). Manifestações Bucais em Pacientes Portadores de Artrite Reumatóide. *Revista do Centro Universitário Newton Paiva*. 5: 276-282.
- Gualtierotti, R., Marzano, A.V., Spadari, F., Cugno, M. (2019). Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 8, 21.

- Hadi, Z.K., Zaidan, T.F. (2011). The study of oral manifestations, oxidative stress marker and antioxidants in serum and saliva of rheumatoid arthritis patients. *Journal of Baghdad College of Dentistry*. 23(3): 74-79.
- Hamburger, J. (2016). Orofacial manifestations in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 30: 826-850.
- Hoyuela, C.P.S., Furtado, R.N.V., Chiari, A., Natour, J. (2015). Oro-facial evaluation of women with rheumatoid arthritis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 42: 370-377.
- Justice, E.A., Khan, S.Y., Logan, S., Jobanputra, P. (2008). Disseminated cutaneous Herpes Simplex Virus-I in a woman with rheumatoid arthritis receiving Infliximab: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2: 282.
- Kanjirath, P.P., Peters, M.C., Inglehart, M.R. (2007). Treating Patients with Herpes Simplex Virus Infections: Dental and Dental Hygiene Students' Knowledge, Attitudes, and Professional Behavior. *Journal of Dental Education*. 71(9): 1133-1144.
- Karami, J., Aslani, S., Jamshidi, A., Garshasbi, M., Mahmoudi, M. (2019). Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an uptaded review. *Gene*. 702: 8-16.
- Kaur, S., White, S., Bartold, M. (2012). Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *JBI Library of Systematic Reviews*. 10(42): 1-12.
- Kinloch, A.J., Alzabin, S., Brintnell, W., Wilson, E., Barra, L., Wegner, N., Bell, D.A., Cairns, E., Venables, P.J. (2011). Immunization With *Porphyromonas gingivalis* Enolase Induces Autoimmunity to Mammalian α -Enolase and Arthritis in DR4-IE-Transgenic Mice. *Arthritis & Rheumatism*. 63(12): 3818-3823.

- Korfage, A., Raghoobar, G.M., Arends, S., Meiners, P.M., Visser, A., Kroese, F.G.M., Bootsma, H., Vissink, A. (2016). Dental Implants in Patients with Sjögren's Syndrome. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 18(5): 937-945.
- Maeshima, E., Furukawa, K., Maeshima, S., Koshihara, H., Sakamoto, W. (2013). Hyposalivation in autoimmune diseases. *Rheumatology International*. 33: 3079-3082.
- Mathews, S.A., Kurien, B.T., Scofield, R.H. (2008). Oral Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Journal of Dental Research*. 87(4): 308-318.
- Mays, J.W., Sarmadi, M., Moutsopoulos, N.M. (2012). Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice Special Issue – Periodontal and Implant Treatment*. 12: 265-282.
- Mobini, M., Maboudi, A., Mohammadpour, R.A. (2017). Periodontitis in rheumatoid arthritis patients, abundance and association with disease activity. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 31(44).
- Moen, K., Kvalvik, A.G., Hellem, S., Jonsson, R., Brun, J.G. (2005). The long-term effect of anti TNF- α treatment on temporomandibular joints, oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 100(4): 433-440.
- Mori, G., Kobayashi, T., Ito, T., Yajima, Y. (2018). Implant-supported Prosthesis in Patient with Sjögren's Syndrome: Clinical Report with 3-year Follow-up. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 59(3): 201-206.
- Mühlberg, S., Jäger, J., Krohn-Grimberghe, B., Patschan, S., Mausberg, R.F., Schmalz, G., Haak, R., Ziebolz, D. (2017). Oral health-related quality of life depending on oral health in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations*. 21: 2661-2670.

- Noack, M., Miossec, P. (2017) Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 39: 365-383.
- Paixão, T.S., Cândido, L.L.P., Almeida, A.V.T., Vasconcelos, E.R.L., Costa, T.G., Silva, J.M.N. (2019). Manifestações Bucais de Pacientes com Artrite Reumatóide. *Scientific Research and Reviews*. 10:98.
- Pandey, A., Pandey, M., Pandey, V.P., Ravindran, V. (2018). Oral Manifestations of Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Indian Journal of Rheumatology*. 13: 264-272.
- Passos, L.F.S. (2016). Artrite Reumatóide: novas opções terapêuticas. *Organização Pan-americana da Saúde*. 1(15): 1-7.
- Pereira, D.B., Amaral, J.L.A., Szajubok, J.C.M., Lima, S.M.A.L., Chahade, W.H. (2006). Manifestações Otorrinolaringológicas nas Doenças Reumáticas Auto-Imunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 46(2): 118-125.
- Picerno, V., Ferro, F., Adinolfi, A., Valentini, E., Tani, C., Alunno, A. (2015). One year in review: the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 33: 551-558.
- Pinheiro, J.B., Tirapelli, C., Silva, C.H.L., Komesu, M.C., Petean, F.C., Junior, P.L., León, J.E., Motta, A.C.F. (2017). Oral Nodular Lesions in Patients with Sjögren's Syndrome: Unusual Oral Implications of a Systemic Disorder. *Brazilian Dental Journal*. 28(39): 405-412.
- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., Polimeni, A. (2018). Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Immunology Research*.

- Sasaki, R.T., Ricci, T.C., Lima-Arsati, Y.B.O., Basting, R.T. (2006). Alterações Buciais em Pacientes com Síndrome de Sjögren. *Arquivos em Odontologia, Belo Horizonte*. 42(3): 161-256.
- Scher, J.U., Bretz, W.A., Abramson, S.B. (2014). Periodontal Disease and Subgingival Microbiota as Contributors for RA Pathogenesis: Modifiable Risk Factors?. *Current Opinion in Rheumatology*. 26(4): 424-429.
- Scher, J.U., Ubeda, C., Equinda, M., Khanin, R., Buischi, Y., Viale, A., Lipuma, L., Attur, M., Pillinger, M.H., Weissmann, G., Littman, D.R., Pamer, E.G., Bretz, W.A., Abramson, S.B. (2012). Periodontal Disease and the Oral Microbiota in New-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 64(10): 3083-3094.
- Segal, B., Rhodus, N.L., Patel, K. (2008). Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 106(6): 778-787.
- Serrano, J., López-Pintor, R.M., González-Serrano, J., Fernández-Castro, M., Casañas, E., Hernández, G. (2018). Oral lesions in Sjögren's syndrome: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 23(4): e391-400.
- Silva, R.G., Vannucci, A.B., Latorre, L.C., Zerbini, C.A.F. (2003). Artrite Reumatóide: Como Diagnosticar e Tratar. *Revista Brasileira de Medicina*. 60(8): 554-577.
- Silvestre-Rangil, J., Bagán, L., Silvestre, F.J., Bagán, J.V. (2016). Oral manifestations of rheumatoid arthritis. A cross-sectional study of 73 patients. *Clinical Oral Investigations*. 20: 2575-2580.
- Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I.B. (2016). Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 388: 2023-2038.
- Solomon, D.H., Finkelstein, J.S., Shadick, N., LeBoff, M.S., Winalski, C.S., Stedman, M., Glass, R., Brookhart, M.A., Weinblatt, M.E., Gravallese, E.M. (2009). The

- Relationship Between Focal Erosions and Generalized Osteoporosis in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 60(6): 1624-1631.
- Song, X., Lin, Q. (2017). Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 37: 1257-1265.
- Souza, S., Bansal, R.K., Galloway, J. (2016). Rheumatoid arthritis – an update for general dental practitioners. *British Dental Journal*. 221(10): 667-673.
- Stefanski, A.L., Tomiak, C., Pleyer, U., Dietrich, T., Burmester, G.R., Dörner, T. (2017). The Diagnosis and Treatment of Sjögren’s Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*. 114: 354-361.
- Sulaiman, F.N., Wong, K.K., Ahmad, W.A.W., Ghazali, W.S.W. (2019). Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is highly associated with rheumatoid factor and radiological defects in rheumatoid arthritis patients. *Medicine*. 98(12): e14945.
- Torres, M.G.G., Campos, P.S.F., Nascimento, R.J.M. (2011). O envolvimento da articulação temporomandibular na artrite reumatóide. *Revista de Ciências médicas e biológicas*. 10(3): 310-316.
- Torres, S.R., Pedrazas, C.H.S., Correia, M.P.V., Azevedo, M.N.L., Zamprogno, T., Junior, A.S., Gonçalves, L.S., Papi, J.A.S. (2016). Drugs or disease: evaluation salivary function in RA patients. *Brazilian Oral Research*. 30(1): e106.
- Treister, N., Glick, M. (1999). Rheumatoid Arthritis: A Review and Suggested Dental Care Considerations. *JADA*. 130(3): 689-698.
- Veale, D.J., Orr, C., Fearon, U. (2017). Cellular and molecular perspective in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 39: 343-354.

- Vergnes, J.N., Monsarrat, P., Blaizot, A., Nabet, C., Cantagrel, A., Sixou, M., Furness, S. (2012). Interventions for periodontal disease in people with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (9): 1-12.
- Viatte, S., Plant, D., Raychaudhuri, S. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 9(3): 141-153.
- Vissink, A., Spijkervet, F. K. L., Raghoebar, G.M. (2018). The medically compromised patient: Are dental implants feasible option?. *Oral Diseases*. 24: 253-260.
- Wicheta, S., Groen, T.V.D., Faquin, W.C., August, M. (2017). Minor Salivary Gland Biopsy – An Important Contributor to the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 75: 2573-2578.
- Witulski, S., Vogl, T.J., Rehart, S., Ottl, P. (2014). Evaluation of the TMJ by means of Clinical TMD Examination and MRI Diagnostics in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*.
- Young, A. L. (2015). Internal derangements of the temporomandibular joint: A review of the anatomy, diagnosis, and management. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. 15(1).

