



Dissertação de Investigação – Artigo de Revisão Bibliográfica

# ***Manifestações Orais em Pacientes com Artrite Reumatóide***

*Nádia Filipa Viana de Lima*



Unidade Curricular: “Monografia de Investigação/Relatório de Actividade Clínica”;  
Área de Cirurgia Oral, Medicina Oral e Periodontologia;

Porto, 2010



**Dissertação de Investigação – Artigo de Revisão Bibliográfica**

# **Manifestações Orais em Pacientes com Artrite Reumatóide**

**Nádia Filipa Viana de Lima<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do 5º Ano do Mestrado Integrado de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Número de aluno: 071301003;

Endereço electrónico: NLima18@gmail.com;

Contacto Telefónico: 91 752 09 06;

Orientador:

**João Fernando Costa Carvalho,**

Médico Dentista Doutorado em Cirurgia Oral e Professor Catedrático na FMDUP

Co-Orientador:

**Francisco António da Costa Simões Ventura,**

Médico Especialista em Reumatologia, Director do Serviço de Reumatologia do Hospital de São João e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Inserido na:

Unidade Curricular: “Monografia de Investigação/Relatório de Actividade Clínica”;

Área de Cirurgia Oral, Medicina Oral e Periodontologia;

**Porto, 2010**



## Agradecimentos

---

---

Agradeço encarecidamente aos Professores Doutores João Fernando Costa Carvalho e Francisco António da Costa Simões Ventura, pelo apoio e orientação na elaboração desta revisão bibliográfica, primordial no seu engrandecimento.

---

---



## INDÍCE

<b>0. Resumo</b>	<b>6</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>7</b>
<b>2. Etiopatogenia e Diagnóstico da AR</b>	<b>10</b>
2.1 Etiopatogenia	10
2.2 Diagnóstico	12
<b>3. Manifestações Orais da AR</b>	<b>12</b>
3.1 Artrite da Articulação Temporomandibular	13
3.2 Doença Periodontal	16
3.3 Xerostomia e Hipossalialia associadas a SSs	22
3.4 Outras Manifestações Orais	26
<b>4. Tratamento</b>	<b>26</b>
4.1 Artrite Reumatóide	26
4.2 Artrite da ATM	27
4.3 Periodontite	28
4.4 Xerostomia e Hipossalialia	30
<b>5. Considerações no Tratamento Médico-Dentário</b>	<b>32</b>
<b>6. Discussão/Conclusão</b>	<b>33</b>
<b>7. Revisões Bibliográficas</b>	<b>34</b>
<b>8. Anexo</b>	<b>37</b>
8.1 Tabelas	37
8.2 Figuras	42



## INDÍCE DE TABELAS E FIGURAS

### ▶ **Tabelas:**

<b>Tabela I:</b> Critérios de Diagnóstico da AR segundo o Colégio Americano de Reumatologia.....	37
<b>Tabela II:</b> Critérios Revisados de Classificação Internacional da SS propostos pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu.....	38
<b>Tabela III:</b> Fármacos utilizados no tratamento da AR.....	39
<b>Tabela IV:</b> Considerações Médico-Dentárias no Tratamento de Pacientes com AR.....	41

### ▶ **Figuras:**

<b>Figura 1:</b> Tríade da AR (actividade da doença, lesão articular e disfunção), com respectivos marcadores.....	42
<b>Figura 2:</b> Selecção e diferenciação central e periférica das células T como factor de risco para a inflamação sinovial.....	43
<b>Figura 3:</b> Histologia de vértebra T12 fracturada em paciente com AR.....	43
<b>Figura 4:</b> Principais mecanismos de destruição tecidual articular - Diferenciação dos osteoclastos.....	44
<b>Figura 5:</b> Ressonância magnética de ATM, sem e com agente de contraste.....	44
<b>Figura 6:</b> Representação esquemática de um periodonto saudável e de doença periodontal.....	45
<b>Figura 7:</b> Candidose eritematosa crónica na superfície dorsal da língua e queilite angular bilateral.....	45
<b>Figura 8:</b> Tumefacção bilateral das glândulas parótidas em paciente com SS.....	45



## INDÍCE DE ABREVIATURAS

<b>AR</b>	Artrite Reumatóide
<b>ATM</b>	Articulação Temporomandibular
<b>DP</b>	Doença Periodontal
<b>TPNC</b>	Tratamento Periodontal Não-cirúrgico
<b>SS</b>	Síndrome de Sjögren
<b>SSs</b>	Síndrome de Sjögren Secundária
<b>Anti-CCP</b>	<i>Citrullinated Cyclic Peptide Antibodies</i>
<b>Anti-TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor Antibodies</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina-1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IL-10</b>	Interleucina-10
<b>PGE-2</b>	Prostaglandina 2
<b>MMPs</b>	Metaloproteinases da Matriz
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>RANK</b>	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor <math>\kappa</math>B</i>
<b>RANKL</b>	Ligando do RANK
<b>OPG</b>	Osteoprotegerina
<b>TRAIL</b>	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>US</b>	Ultrasonografia
<b>PCR</b>	Proteína-C reactiva
<b>VS</b>	Velocidade de Sedimentação
<b>DMARDs</b>	<i>Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
<b>PAD</b>	<i>Peptidyl-Arginine Deaminase</i>
<b>Hsp70</b>	<i>Heat-shock proteins 70</i>
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não esteróides
<b>LNH</b>	Linfoma Não-Hodgkin
<b>MALT</b>	<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>
<b>HAQ</b>	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
<b>DAS28</b>	<i>Disease Activity Score</i>
<b>SF36</b>	<i>Short-Form Health Survey</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>



## 0. Resumo

**Introdução:** A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, multi-sistémica, de etiologia desconhecida, que, do ponto de vista do aparelho locomotor, se caracteriza por inflamação crónica, bilateral e simétrica das superfícies articulares, com sinovite e subsequente erosão e destruição da cartilagem e do osso sub-condral. A manifestação mais comum no complexo oral e maxilofacial consiste na lesão da ATM. Enumeram-se ainda outras manifestações, como doença periodontal, xerostomia e hipossialia (Síndrome de Sjögren Secundária), neuropatia sensorial trigeminal e, também, de índole iatrogénica (estomatite, hiperplasia gengival e candidose oral). As complicações descritas podem influenciar a prestação de tratamento dentário.

**Objectivo:** Pretende-se efectuar uma sistematização das manifestações orais e maxilofaciais da AR, do tratamento dessas manifestações bem como a correlação do estadio da doença com o tratamento dentário.

**Material e Métodos:** A pesquisa bibliográfica abrangeu artigos de revisão sistemática e meta-análise, preferencialmente a partir do ano de 2000, disponibilizados na “Nacional Library of Medicine PUBMed” - Base de dados da Medline.

**Conclusão:** A compreensão da AR permite ao Médico Dentista a sua colaboração como membro no tratamento multidisciplinar desta patologia, no sentido de reconhecimento e controlo precoces da doença.

**Palavras-Chave:** Artrite Reumatóide; Manifestações Oraís; Síndrome de Sjögren Secundária; Xerostomia; Doença Periodontal; Artrite da ATM; DMARDs.

### Abstract

**Background:** Rheumatoid arthritis is a autoimmune, multi-systemic disease of unknown etiology, which is characterised, regarding the locomotor system, by a bilateral end symmetric chronic inflammation of articular surfaces, causing synovitis and subsequent erosion and destruction of articular cartilage and subchondral bone. The most significant manifestation of the oral and maxillofacial complex is TMJ involvement. Other manifestations can be described, like periodontal disease, xerostomia and hyposialia (Secondary Sjögren’s Syndrome), isolated trigeminal sensory neuropathy and drug-associated stomatitis, gingival overgrowth, oral candidiases. Medical complications due to RA and its treatment can affect dental management.



**Objective:** The main purpose is the systematization of oral and maxillofacial manifestations of RA, treatment of those manifestations as well the correlation between the disease's stage and dental management.

**Material and Methods:** Bibliographic research was based on systematic review and meta-analysis articles, mainly since the year of 2000, provided on National Library of Medicine PubMed – Medline Base.

**Conclusion:** An understanding of RA allow to the Medical Dentist the opportunity of collaboration as a member in the multi-disciplinary treatment of this disease, playing an important role in early diagnosis and control of disease.

**Key Words:** Rheumatoid Arthritis; Oral Manifestations; Secondary Sjögren's Syndrome; Xerostomia; Periodontal Disease; TMJ Arthritis; DMARDs;

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática de etiologia desconhecida. Clinicamente, manifesta-se através duma poliartrite crónica, bilateral e simétrica das pequenas articulações. Do ponto de vista fisiopatológico, inicia-se na membrana sinovial, com proliferação e hiperplasia da mesma. Este processo, por intermédio de vários factores, dos quais salientamos citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, o factor- $\alpha$  de necrose tumoral e a interleucina-6) acarreta a destruição da cartilagem e, subsequentemente, do osso sub-condral. Estamos, assim, perante uma doença erosiva com repercussões funcionais eventualmente graves (fig.1). Afecta, mais frequentemente, as pequenas articulações das extremidades superiores e inferiores (particularmente as mãos e pés), originando tumefacção, edema e dor, podendo levar à destruição definitiva da articulação <sup>[1-7]</sup>. O atingimento da carneira cervico-occipital é frequente, podendo conduzir a subluxação atlanto-axial, com consequências neurológicas muito graves, incluindo a morte <sup>[1-3]</sup>. A AR pode eventualmente assumir uma expressão extra-articular, com manifestações sistémicas (fadiga, emagrecimento, hipersudorese e hipertermia) <sup>[1]</sup> e atingimento de diversos órgãos e sistemas (sangue, órgãos linfáticos, pulmões, baço, pele, rins, olhos, coração, serosas, sistema nervoso periférico, músculos e aparelho vascular) <sup>[6,8]</sup>, com quadros





clínicos diversos: pleurite, pericardite, neuropatia periférica (muito particularmente a síndrome do túnel do carpo), boca e/ou olhos secos (síndrome de Sjögren secundária), esclerite e síndrome de Felty (esplenomegalia, neutropenia e infecções recorrentes). A vasculite associada à AR é rara <sup>[1,3]</sup>. As manifestações extra-articulares constituem um indicador de deterioração e um marcador efectivo da actividade da doença <sup>[7]</sup>.

Nos países desenvolvidos, a AR apresenta uma prevalência na população adulta entre 0,4% a 1% <sup>[4,9]</sup>. É expectável que existam em Portugal cerca de 36.000 indivíduos com AR, em sintonia com os valores de prevalência da doença em outros países do mediterrâneo, como a Grécia e Espanha, com valores entre os 0,3% e os 0,5% <sup>[9]</sup>. A proporção mulher/homem é de aproximadamente 3:1 <sup>[1,3,4,7,10]</sup>. A doença pode afectar qualquer idade. Tem, no entanto, um pico de incidência entre os 35 e os 55 anos de idade <sup>[1,3,4,7]</sup>. A doença pode evoluir de forma desfavorável (principalmente se não tratada precoce e correctamente ou em casos de maior gravidade/resistência ao tratamento), com impacto negativo na qualidade e “quantidade” de vida (compromisso do prognóstico funcional e vital) <sup>[1,2]</sup>. Inere-se, do exposto, que estes doentes para além de, eventualmente, viverem menos tempo, poder-se-ão confrontar com uma capacidade funcional seriamente comprometida, com repercussões negativas nas actividades diárias e profissionais <sup>[1,4,9]</sup>. Cerca de 50% dos pacientes com AR adquirem incapacidade profissional dentro de uma década do início da doença <sup>[1]</sup>. O tratamento com sucesso da AR é multifacetado e multidisciplinar, envolvendo diversas modalidades <sup>[1, 8,11,12]</sup>.

A cavidade oral pode ser comparada a uma janela para o corpo, uma vez que, múltiplas manifestações orais acompanham diversas doenças sistémicas, incluindo a AR <sup>[13]</sup>. A manifestação mais significativa no complexo oral e maxilofacial consiste na lesão da ATM <sup>[1,3,7,13-17]</sup>. A nível clínico, pode surgir Classe II com mordida aberta anterior, dor, sensibilidade e rigidez articular/muscular e limitação do movimento mandibular <sup>[1,7,13,16,17]</sup>. O tratamento específico para os sintomas da ATM, na maioria das vezes, não é necessário <sup>[17]</sup>. Os pacientes com doença activa por um período prolongado possuem uma maior incidência de doença periodontal (DP), incluindo perda de osso alveolar e dentes. As duas condições apresentam uma diversidade de características clínicas e



patológicas marcadamente semelhantes [1,3,4,8,10,18-21]. O tratamento periodontal não cirúrgico é fundamental na redução ou prevenção da progressão da DP [18,19]. A Síndrome de Sjögren associa-se frequentemente com a AR (Síndrome de Sjögren Secundária), originando xerostomia e hipossalialia, responsável por diversas complicações orais, afectando o paladar, deglutição, mastigação, fonética, tecidos orais (língua, mucosa oral, lábios, glândulas salivares, tecidos duros) e microflora oral [1,3,13,22-27]. O seu tratamento envolve o uso de substitutos, coadjuvantes e estimuladores da secreção salivar [1,23,24,27]. Há casos descritos de pacientes com AR que desenvolveram neuropatia sensorial do trigémio. Todavia, esta manifestação é significativamente mais rara [3]. Existem, também, manifestações que se inserem numa vertente iatrogénica (terapêutica a longo-termo), como por exemplo: estomatite, hiperplasia gengival, úlceras orais e candidose oral [1,28,29]. Um estudo mostrou uma relação entre a AR e o aparecimento de angina bolhosa hemorrágica [30]. As complicações médicas e iatrogénicas da AR podem influenciar a prestação de tratamento dentário [1]. O conhecimento das manifestações orais da AR permite ao Médico Dentista estabelecer um diagnóstico oral no contexto da patologia [3]. É fundamental planejar o tratamento dentário em relação com o estadio da doença [1]. Os pacientes com esta patologia podem necessitar de profilaxia antibacteriana no caso de possuírem próteses articulares e em situações de supressão imunológica, bem como de alterar a terapêutica glucocorticóide e modificar procedimentos de higiene oral [1].

**Objectivo:** Pretende-se efectuar uma sistematização das manifestações orais e maxilofaciais da AR, do tratamento dessas manifestações, bem como a correlação do estadio da doença com o tratamento dentário. O objectivo encerra a transmissão de conhecimento suficiente para que, na prática clínica, se consiga estabelecer uma relação entre a patologia oral e a AR, detectar precocemente os sinais da doença com reencaminhamento para o médico reumatologista, bem como conhecer as directrizes para o tratamento dentário destes pacientes.

**Material e Métodos:** A pesquisa bibliográfica abrangeu artigos de revisão sistemática e meta-análises, disponibilizados na “Nacional Library of Medicine PubMed” - Base de dados da Medline, recorrendo principalmente às palavras-chave descritas acima. O critério de selecção da base bibliográfica



envolveu o ano (preferencialmente a partir do ano de 2000) e o renome do jornal de publicação.

## 2. ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA AR

### 2.1 Etiopatogenia

A etiologia da AR permanece desconhecida. Existem, contudo, diversos estudos, que indicam que a doença se desenvolve secundariamente a diversos estímulos e através de vários mecanismos efectores [4,8]. A sua etiologia parece multifactorial, com participação genética, infecciosa, endócrina e imunológica, com concorrência de diversos factores causais: agentes infecciosos exógenos, principalmente viroses (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da rubéola), micoplasma e bactérias periodontogénicas; exposição a outros agentes ambientais (tabagismo) com capacidade para induzir a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias; imunoglobulinas alteradas; predisposição genética [1,3,4,8,18]. Um estímulo inicial originaria o aparecimento de determinantes antigénicos, com produção subsequente de anticorpos e de imunocomplexos, num hospedeiro geneticamente susceptível (fig.2) [3,4,8,18].

Como sucede em grande parte das doenças de cariz auto-imune, a etiologia da AR envolve factores exógenos e factores genéticos predisponentes. Com efeito, a susceptibilidade e a severidade da AR podem associar-se a marcadores genéticos [5]. A AR possui diversas características duma doença genética complexa, incluindo variação genética, penetrância incompleta e envolvimento de múltiplos genes [8]. A associação genética melhor documentada provém da presença de alelos da classe II do HLA, que compartilham uma sequência de aminoácidos (posição 70-74, da terceira região hipervariável da cadeia HLA DR $\beta$ , no cromossoma 5). Esta área codifica a maior parte dos genes reguladores da resposta dos monócitos às citocinas e designa-se por “epítope partilhado” [5,8,10]. Do ponto de vista ambiental, o tabagismo tem vindo a assumir relevância crescente, sendo considerado, actualmente, um factor de risco importante. Está associado à subida de anticorpos, designados anti-CCP

(*citrullinated cyclic peptide antibodies*), os quais detêm especificidade elevada no âmbito da AR. Neste contexto, poderia haver uma interacção entre o hábito de fumar e os predisponentes genéticos já descritos, facto que levaria à produção de determinantes antigénicos e de anticorpos (anti-CCP) dirigidos contra os mesmos.

Os genes HLA e o género constituem cerca de 30% do risco genético de AR, enquanto que outros factores genéticos, como os genes que codificam citocinas, receptores das células T e genes da linha germinal, detêm igualmente influência na predisposição genética da AR [8].

O processo inflamatório caracteriza-se pela hiper-regulação e libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 1 e 6 (IL-1; IL-6), com destruição da cartilagem articular e do osso subcondral [1,3]. A presença sustentada destes mediadores solúveis e de outras moléculas efectoras da inflamação, acarreta a degradação do colagénio e dos proteoglicanos, de forma directa ou indirecta. A produção de prostaglandina-2 (PGE-2; metabolito do ácido araquidónico), a libertação de enzimas produzidas pelos neutrófilos (elastase,  $\beta$ -glucuronidase), juntamente com a secreção de metaloproteinases da matriz (MMPs) pelos macrófagos e sinoviócitos, contribuem também, de forma significativa, para a patogénese da AR (fig.3) [1,3,8].

A activação osteoclástica tem origem no eixo RANK/OPG/TRAIL (fig.4). O RANKL ao ligar-se ao receptor RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B*), activa a via do factor nuclear  $\kappa$ B, com consequente transcrição e expressão genética. Ambos constituem factores chave na regulação da formação e activação dos osteoclastos. A OPG (osteoprotegerina) é um inibidor natural do RANKL (previne a sua ligação ao RANK na superfície dos percursos osteoclásticos), regulando o metabolismo ósseo. Regula também a função das células endoteliais, sendo necessária para o seu crescimento e manutenção. O TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) é uma proteína que induz o processo de morte celular programada, ou apoptose, podendo também ligar-se e interagir com a OPG. Estudos sugerem que os linfócitos presentes na sinovial reumatóide constituem a principal fonte de RANKL na AR. A interacção RANK/RANKL é necessária para a formação osteoclástica e para a reabsorção óssea na AR. O processo inflamatório crónico, característico da AR, estaria associado à diminuição de OPG (diminuição da protecção vascular) e a aumento de RANKL e do TRAIL nos tecidos. Desta



forma, a nível vascular ocorreria lesão (devido à apoptose) com posterior calcificação e aterosclerose. Por sua vez, a nível ósseo, verificar-se-ia uma activação significativa dos osteoclastos, com subsequente reabsorção óssea e osteoporose justa-articular<sup>[8]</sup>. A lesão articular ocorre mais rapidamente nos dois primeiros anos da doença, período no qual, mais de 50% dos pacientes apresenta evidências radiográficas da lesão articular<sup>[1,31]</sup>.

## **2.2 Diagnóstico**

O Colégio Americano de Reumatologia, em 1987, criou os “Critérios de Diagnóstico da AR” (tab. I)<sup>[1,3]</sup>.

Recentemente, foi proposta uma nova classificação para a AR (Aletaha D et al, 2010), que se baseia em seis critérios. Dois são considerados essenciais (evidência de sinovite em, pelo menos, uma articulação e inexistência duma etiologia específica). Aos restantes (forma e extensão do atingimento articular; serologia - factor reumatóide e anti-CCP; parâmetros de fase aguda- velocidade de sedimentação globular e proteína C-reactiva; duração da sinovite) é atribuída uma contagem. O diagnóstico da doença é efectuado com uma contagem igual ou superior a 6. Erosões radiográficas, típicas da doença, com história clínica consistente, são também suficientes para o diagnóstico<sup>[32]</sup>.

Embora os critérios de classificação sejam úteis, nomeadamente no contexto da realização de estudos multicêntricos, a existência duma poliartrite crónica, aditiva e simétrica, envolvendo as pequenas articulações das mãos e pés, ocorrendo numa senhora, com idade compreendida entre os 35 e os 55 anos de idade, torna o diagnóstico muito provável, na prática clínica.

## **3. MANIFESTAÇÕES ORAIS DA AR**

O conhecimento das manifestações orais da AR permite ao Médico Dentista estabelecer um diagnóstico oral no contexto da patologia<sup>[3]</sup>.



### **3.1 Artrite da Articulação Temporomandibular**

A articulação temporomandibular (ATM) é frequentemente envolvida na AR, constituindo a sua manifestação orofacial mais comum [1,3,7,13-17]. A prevalência da desordem temporomandibular em pacientes com AR é de cerca de 45% a 75%, revelando outro estudo que, aproximadamente 50% exhibe sinais clínicos e cerca de 50 a 80% possui evidências radiográficas de lesão [3,7]. Ocorre por inflamação granulomatosa da superfície articular da membrana sinovial, degeneração do tecido conjuntivo e destruição do osso, que podem levar a uma disfunção severa [1,3,14].

As alterações iniciais ocorrem na membrana sinovial, observando-se hiperémia e um infiltrado de linfócitos e células do plasma. A membrana espessa e ocorre acumulação de fluido na cavidade articular. A progressão relaciona-se com uma crescente erosão da cartilagem e osso, podendo-se formar adesões entre a membrana sinovial e o ligamento capsular. Verifica-se uma planificação característica da superfície anterior do côndilo mandibular, devido à destruição da fibrocartilagem e osso desnudado, e erosão da inserção ligamentar do músculo pterigóideu lateral. A superfície anterior do côndilo pode desenvolver uma forma anômica anormal em espigão, indicativa de doença degenerativa articular. Nesta superfície inicia-se a formação de novo osso por um processo de invasão vascular da cartilagem [17]. As adesões de tecido mole pode ocupar o espaço articular resultando, em última instância, em anquilose fibrosa, embora seja uma situação rara [14,17].

Diversos exames imagiológicos podem ser usados na avaliação da ATM [14]. As técnicas radiográficas convencionais e a tomografia computadorizada permitem uma avaliação precisa dos componentes ósseos, porém, não são indicadas para a visualização do disco e dos tecidos moles. A ressonância magnética (RM) e a ultrasonografia (US) garantem uma melhor imagem de todos os componentes articulares. A RM tem a vantagem de permitir uma melhor avaliação do *pannus* inflamatório e efusão articular, com o uso de gadolínio como agente de contraste. A US foi recentemente introduzida na avaliação da ATM, consistindo numa técnica altamente específica na demonstração de tecido mole e anormalidades ósseas. Para além de capacidade semelhante na avaliação da



efusão articular, apresenta algumas vantagens sobre a RM, como maior sensibilidade e especificidade, menor custo, quase sempre exequível, facilmente repetível, rapidez e possibilidade de avaliação das articulações em posição estática e dinâmica <sup>[14]</sup>.

### **Sinais e Sintomas Clínicos**

A probabilidade dos pacientes com AR desenvolverem sintomas na ATM e alterações radiográficas progressivas relaciona-se com a severidade e a duração da doença sistémica <sup>[7,33]</sup>. O contrário não é válido, ou seja, a afecção da ATM não representa um índice de severidade da AR <sup>[16]</sup>. Cunha et al, verificaram que a maioria dos pacientes com AR possuem nenhuma ou uma ligeira manifestação disfuncional, enquanto a outra fracção apresenta sintomas disfuncionais moderados a severos <sup>[7,15]</sup>. Comparando com indivíduos saudáveis, cujo resultado foi a ausência de sintomas disfuncionais, pode-se afirmar que a AR associa-se a uma maior severidade da disfunção articular e muscular <sup>[7]</sup>. A presença de uma elevada concentração de factor reumatóide no sangue de pacientes com AR tem sido associada a elevada actividade inflamatória e pobre prognóstico na afecção das ATMs, devido em parte à activação de trombócitos e consequente libertação de serotonina (sensibiliza nociceptores) <sup>[34]</sup>. Nestes pacientes, grandes quantidades de serotonina sérica correlacionam-se com sintomas articulares mais pronunciados <sup>[34]</sup>.

O paciente pode referir dor aguda, bilateral, profunda e difusa, exacerbada durante a função <sup>[3,7]</sup>. O exame clínico pode revelar: má-oclusão, sensibilidade e inflamação das regiões pré-auriculares, rigidez da articulação ao acordar, limitação do movimento mandibular, ruídos intracapsulares (crepitação ou estalido) e dor nos músculos mastigatórios e/ou cervicais <sup>[3,7,13,16,17]</sup>. Segundo o estudo de Cunha et al, os sinais mais frequentes englobam a sensibilidade à palpação muscular/articular e redução do movimento muscular e da função articular <sup>[7]</sup>. A deterioração artrítica severa pode eventualmente estar relacionada com uma maior incidência de obstrução das vias aéreas superiores <sup>[1]</sup>.

A maioria dos pacientes com AR apresentam desordem oclusal moderada (45,7%) ou severa (52,9%), enquanto que, apenas 1,45% não apresenta nenhuma alteração oclusal <sup>[7]</sup>. A má-oclusão de Classe II constitui um sinal



precoce, caracterizada por contactos oclusais posteriores fortes e mordida aberta anterior [3,17]. Resulta de dois mecanismos patológicos: destruição da superfície anterior e superior dos côndilos mandibulares (perdem altura), com alteração da função do músculo pterigóideu lateral; e flexão dos músculos elevadores da mastigação, principalmente do massetér e pterigóideu medial, que conduzem a mandíbula para cima e para a frente [3,17]. Quando esta contracção muscular ocorre, o local principal de pressão seria exactamente nas superfícies do côndilo com erosão (superior e anterior), alterando o eixo de rotação mandibular para os dentes posteriores [17]. Uma vez estabelecida a mordida aberta anterior, a anteposição da língua aumenta a abertura e modifica a fonética. Este movimento é inconsciente, uma tentativa de criar o selamento anterior durante a deglutição, sendo necessário aconselhar o paciente a um esforço consciente para impedi-lo [17]. Para permitir o contacto labial, os lábios encontram-se constantemente em contracção, alongando os músculos mentoniano e depressor labial inferior, com consequente deslocamento superior da ponta do queixo, cujos efeitos associados na aparência do paciente são, frequentemente, a principal queixa e razão pela procura de tratamento médico [17]

A progressão da doença, com consequente fibrose ou ligeira anquilose da articulação, limita ainda mais o movimento mandibular de abertura da boca [3]. A protrusão é o movimento mais permanentemente afectado, provavelmente devido à destruição da inserção tendinosa dos músculos pterigóideus laterais [17].

### **Manifestações Radiográficas**

As evidências radiográficas (fig.5), imperceptíveis nos estadios iniciais, tornam-se visíveis com o progredir da patologia [3]. Contudo, uma maior velocidade na progressão das alterações radiográficas é evidente nos primeiros anos após início da doença [33]. As alterações mais características são: efusões na articulação; estreitamento do espaço articular; deslocamentos do disco (sempre acompanhado por alterações estruturais); anormalidades do côndilo, incluindo erosão (geralmente unilateral e com variação inter-individual), planificação, esclerose, quistos subcondrais, osteoporose e osteófitos (não patognomónicos da AR) [1,3,14,17,33]. Na doença avançada observa-se ainda uma osteólise extensa e até a completa destruição do côndilo [14,15].



A planificação da cabeça do côndilo surge como um contorno irregular do osso cortical e subcortical. A erosão subcortical pode aparecer como uma radioluscência dentro da cabeça do côndilo <sup>[17]</sup>. Nas articulações normais, o movimento anterior do côndilo na abertura da boca é perfeitamente visível radiograficamente, contudo, na AR, a diferença entre a posição do côndilo na abertura e fecho bucal é mínima <sup>[17]</sup>.

Os níveis plasmáticos de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), proteína-C reactiva (PCR) e a velocidade de sedimentação (VS) influenciam a agressividade e progressão da doença articular. Os níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$  aumentam significativamente a extensão da erosão e o grau de alterações radiográficas. Outro estudo mostra que a lesão radiográfica tem maior probabilidade de ocorrer quando a concentração de PCR e a VS estão persistentemente elevadas durante, pelo menos, um ano. A progressão da perda óssea articular relaciona-se com os níveis aumentados de PCR e também de IL-1 $\beta$  (em casos de curta duração da doença), indicando a sua utilidade como marcadores de prognóstico <sup>[33]</sup>.

### **3.2 Doença Periodontal**

A doença periodontal (DP) é um termo que engloba a gengivite e a periodontite. A gengivite caracteriza-se tipicamente por uma resposta inflamatória inespecífica a uma acumulação não específica de placa bacteriana, confinada à gengiva superficial <sup>[8]</sup>. A periodontite define-se como uma doença inflamatória crónica que afecta os tecidos de suporte em redor do dente <sup>[4,8,19,35]</sup>. Constitui uma das patologias orais mais frequentes <sup>[4]</sup>. A sua etiologia é multifactorial, associada à interacção entre a placa bacteriana (presença de bactérias Gram negativas) e os mecanismos de defesa do hospedeiro <sup>[4,19,35]</sup>. Caracteriza-se pela destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar (fig.6), que ocasiona complicações clínicas inerentes, como por exemplo, gengivite, bolsas periodontais, perda de aderência epitelial, mobilidade e, em última instância, perda dentária <sup>[4,18,19]</sup>.

A relação entre AR e a progressão de condições inflamatórias como a periodontite é controversa. Diversos estudos efectuados mostram resultados

contraditórios. A razão principal da discrepância prende-se com a falta de uniformização na classificação das várias formas de ambas as doenças. Todavia, vários estudos recentes sugerem uma associação significativa entre a AR e a DP [1,3,4,5,8,10,18-21,26,35]. Na verdade, a AR e a periodontite apresentam uma diversidade de características clínicas e patológicas marcadamente semelhantes [4,8,10,18-20,35].

**a)** São doenças inflamatórias crónicas com acumulação de células inflamatórias (linfócitos B e T, monócitos e neutrófilos), edema tecidual, proliferação de células endoteliais e degradação da matriz [8,18].

Em ambas as patologias há uma desregulação nas vias moleculares da resposta inflamatória, com secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios, destacando-se a PGE2, IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 e MMPs [4,5,8,10,18,20,35]. Verificam-se níveis baixos de citocinas supressoras da resposta imuno-inflamatória (como a IL-10 e TGF- $\beta$ ) e de inibidores tecidulares de metaloproteinases [8,10]. Grandes quantidades de factor reumatóide no soro relacionam-se igualmente com o aumento de severidade e progressão menos favorável da AR [19]. O desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias é responsável pela lesão tecidual, nomeadamente, pela destruição de osso e tecido conjuntivo [5,8,19]. Na periodontite origina destruição do ligamento periodontal e do osso e, posteriormente, se não tratada, conduz ao aumento de mobilidade e perda dentária [8,18]. Na AR, a acumulação e persistência de infiltrado inflamatório na membrana sinovial, resulta em sinovite e destruição da arquitectura articular com diminuição da capacidade funcional [8].

**b)** Estudos mostram a possibilidade de existência de uma característica genética que predispõem às duas condições (relacionada com a desregulação dos mecanismos inflamatórios) [19].

O complexo HLA é exemplo [5,8,10,21]. Apesar do fenótipo HLA-DR não ser particularmente vincutivo na periodontite, há estudos que defendem ser um componente importante na susceptibilidade genética a algumas formas da doença. Mais de 50% das variações fenotípicas na periodontite crónica são explicadas por factores genéticos [8,10]. A presença deste marcador genético aumenta mais de duas vezes o risco de desenvolver destruição óssea a nível



articular e periodontal. Relaciona-se, portanto, com a severidade e, de forma indirecta, com a etiologia e mecanismos indutores de ambas as doenças <sup>[5]</sup>.

**c)** A sua natureza é multifactorial, responsável pela grande variabilidade inter-individual, no que respeita à severidade e progressão das condições <sup>[4,8]</sup>.

Factores sistémicos (genéticos e imunológicos), ambientais e microbiológicos interferem na doença periodontal <sup>[4,8]</sup>. A infecção bacteriana e subsequente resposta inflamatória num hospedeiro susceptível, são as condições necessárias para o desencadear e progredir da doença. A variabilidade está subjacente a diferenças na composição da microflora subgingival e nos factores modificadores da resposta do hospedeiro a essa microflora. Por sua vez, a etiologia da AR depende de factores sistémicos, ambientais e genéticos. Como referido anteriormente, diversos estímulos artritogénicos diferentes activam a resposta inflamatória em indivíduos imunogeneticamente susceptíveis <sup>[8]</sup>.

A periodontite pode ser considerada como um potencial foco de infecção, com repercussões negativas no controlo metabólico de pacientes com AR <sup>[18]</sup>. Os microorganismos indutores de AR, em indivíduos geneticamente susceptíveis, partilham uma série de características similares com os microorganismos periodontogénicos. A possibilidade da periodontite constituir um factor gatilho para a AR, em indivíduos geneticamente susceptíveis, é plausível. Contudo, estes conceitos permanecem especulativos até à descoberta definitiva do factor causal da AR. Até à data, em humanos, não foram identificados agentes infecciosos na origem da AR. É possível que na sua etiologia estejam envolvidos diversos mecanismos que, de forma independente, levam ao estado inflamatório em indivíduos susceptíveis, e não apenas um único factor causal maioritário. Por isso, Mercado et al, não propõe a associação causal ou relacional entre os microorganismos periodontogénicos e a AR <sup>[8]</sup>. Contrariamente, outros estudos associam as bactérias periodontogénicas com a AR, sugerindo que as bactérias envolvidas na DP são igualmente activas na patogénese da doença <sup>[4,21]</sup>. O DNA das bactérias periodontais pode constituir um dos factores desencadeantes da AR,



explicando a presença de efusão articular mesmo com tratamento intenso com fármacos modificadores da doença (DMARDs) e a eficácia de antibióticos como ornidazole, levofloxacina e claritromicina na AR [4,18]. O transporte do DNA bacteriano das bolsas periodontais para as articulações parece ocorrer na forma livre [4]. As espécies com maior correlação à AR são a *P. gingivalis*, *T. denticola*, e *P. intermedia*, pertencendo as duas primeiras ao complexo vermelho (associado a destruição tecidual). A *P. gingivalis* produz uma enzima microbiana, deaminase peptidilarginina (PAD), cujos antígenos gerados induzem a produção de factor reumatóide e a inflamação local da gengiva e tecido sinovial. Esta espécie bacteriana também expressa hsp70 (proteínas de choque térmico), cujos anticorpos foram detectados quer no tecido periodontal quer no sinovial [4,21].

**d)** Em ambas as doenças, podem-se enumerar três tipos de manifestações na população afectada [8].

Na doença periodontal consideram-se as três seguintes subpopulações: *sem progressão da DP*, manifestando um resquício ou nenhuma doença, sem consequências particulares na dentição (10%); *progressão moderada*, representando uma forma com progressão muito lenta da doença, facilmente controlada na generalidade por tratamento rotineiro (80%); *progressão rápida*, ocorrendo uma extensa destruição periodontal de difícil controlo (8%). Da mesma forma, na AR consideram-se, pelo menos, três formas de doença: *auto-limitada*, na qual, os indivíduos com predisposição à condição não apresentam evidências da mesma após 3 a 5 anos; *facilmente controlável*, isto é, de controlo relativamente fácil recorrendo apenas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs); *forma progressiva*, na qual são geralmente necessárias terapêuticas de segunda linha que, mesmo assim, são incapazes de controlar totalmente a patologia [8].

**e)** O eixo RANK/OPG/TRAIL é um mecanismo de destruição óssea e vascular comum às duas patologias [8].



Mercado et al, num estudo sobre a extensão da DP em pacientes com AR, observaram que estes pacientes possuem uma maior perda dentária, maior perda óssea periodontal moderada a severa, maior percentagem de bolsas periodontais e perda de aderência <sup>[10]</sup>. Enquanto que diversos estudos estão em uniformidade nestes parâmetros <sup>[4,18,19,20]</sup>, os resultados sobre a acumulação de placa bacteriana em pacientes com AR são controversos (devido a diferenças na metodologia). Segundo Mercado et al, não existe uma diferença significativa nas percentagens de locais com depósitos de placa e hemorragia pós-sondagem entre os grupos AR e controlo. Estes resultados corroboram a teoria de que, a falta de destreza destes pacientes está na base de uma higiene oral deficiente e maior acumulação de placa bacteriana <sup>[10]</sup>. Esta hipótese é apoiada por Käber et al, que afirmam haver uma compensação à limitação funcional pelo aumento do tempo e frequência de escovagem dentária <sup>[20]</sup>. Contrariamente, outros autores defendem que existe um maior índice de placa em pacientes com AR, em parte devido à falta de motivação destes pacientes, considerando factores emocionais e limitações físicas inerentes à doença <sup>[18,19]</sup>. A redução do fluxo salivar, decorrente da medicação ou da SS secundária, diminui a auto-limpeza bacteriana e aumenta a formação de placa supragengival. Contudo, estudos mostram que os efeitos da hipossalivação não influenciam de forma significativa a perda de aderência, uma vez que a extensão e gravidade da periodontite não pode ser directamente relacionada com a acumulação de placa supragengival <sup>[10,19]</sup>. Quanto à osteoporose, condição comórbida da AR, embora haja alguma evidência da sua influência na progressão da periodontite, ainda não existe nenhum estudo que confirme esta hipótese <sup>[19]</sup>.

No que respeita a associação da DP com os parâmetros clínicos da AR, observou-se que a tumefacção articular, o HAQ (*health assessment questionnaire*), os níveis de PRC e a VS são os principais parâmetros associados à perda de osso periodontal. Contudo, actualmente, a relação entre a VS e a severidade periodontal não está perfeitamente definida <sup>[10]</sup>.

O tratamento crónico da AR com anti-inflamatórios e DMARDs pode modular a progressão da periodontite <sup>[18,19]</sup>. Estes fármacos podem mascarar a possível correlação entre os índices de destruição crónica na AR e a DP <sup>[18,35]</sup>. Possuem uma acção protectora na DP, na medida em que reduzem a inflamação,



independentemente da acumulação de placa bacteriana, diminuindo a destruição tecidual periodontal [10,19,20,35]. Os corticosteróides são agentes imunossupressores, logo, podem alterar a resposta à placa bacteriana (maior risco de infecção) e predispor à DP [19,35]. Tal como os AINEs, diminuem a resposta inflamatória e, por isso, atenuam as manifestações clínicas periodontais [35]. A influência dos DMARDs na DP ainda não se encontra devidamente estudada [20]. Por tudo o que foi referido, seria viável induzir um menor atingimento periodontal em pacientes com AR medicados. Contudo, verifica-se um aumento da incidência e severidade de DP nestes pacientes, indicando a dominância dos efeitos da AR ou a existência de um marcador genético de susceptibilidade para a DP [19].

Em forma de conclusão, a plausibilidade biológica entre as duas patologias permite deduzir que, em indivíduos susceptíveis, existem características comuns na desregulação do mecanismo inflamatório, que os predispõem a formas severas, avançadas e agressivas de ambas as doenças [8]. A prevalência da DP nos pacientes com AR permanece desconhecida [20]. Sabe-se contudo, que a presença de AR moderada a severa aumenta mais de duas vezes o risco de desenvolver formas de periodontite moderada a grave (comparativamente a indivíduos sem a patologia), incluindo aumento da profundidade de bolsas periodontais, envolvimento da furca, perda de osso alveolar e de peças dentárias [5,10]. Segundo Mercado et al, em indivíduos com periodontite há uma probabilidade 4 vezes maior de apresentarem uma história de AR. Nesta população de pacientes com AR, 62,5% sofrem de DP avançada [10]. As formas mais agressivas ou severas da DP e AR mostram uma elevada correlação em termos de co-existência [8]. A prevalência de periodontite moderada a grave é claramente elevada nos pacientes com AR severa (activa e de longa duração), sendo o contrário igualmente verdadeiro, ou seja, pacientes com periodontite possuem uma maior prevalência de AR comparativamente à população em geral [1,3,5,8,20,21,]. Os pacientes com ambas as doenças têm menor capacidade funcional [4].

### **3.3 Xerostomia e Hipossalialia associadas a Síndrome de Sjögren Secundária**

A Síndrome de Sjögren (SS), doença sistémica auto-imune crónica, pode-se apresentar sob duas formas clínicas: *Primária ou Idiopática*, caracterizada por secura oral (xerostomia) e secura ocular (xeroftalmia); *Secundária (SSs)*, quando associada a uma doença do tecido conjuntivo, nomeadamente a AR [1,22-26]. Em verdade, a SS associa-se frequentemente à AR (SSs), num mínimo de prevalência de 7%, apontando outros estudos para uma maior prevalência (31%; 55-62%) [1,3,6,13,26]. Cerca de 5% dos pacientes com AR apresentam SSs clinicamente estabelecida, enquanto 20% têm SS subclínica [25]. Em ambas as formas, a doença caracteriza-se por uma exocrinopatia autoimune, já que afecta as glândulas exócrinas, nomeadamente as glândulas salivares e lacrimais [1,23,24]. O clássico “sintoma seco” define as características peculiares desta síndrome: xerostomia e xeroftalmia [1,22-25]. Contudo, no geral, as manifestações orais e oculares são mais graves na sua forma primária [24]. Um terço dos pacientes revela sintomas extra-glandulares em diversos sistemas (respiratório, renal, hepático, neurológico, vascular) e órgãos (tiróide, pele) [23-25]. Afecta preferencialmente mulheres, numa proporção de 5:1 a 17:1 (média de 9:1), entre a quarta e quinta/sexta década de vida [22,23-26]. A disfunção das glândulas salivares provém da infiltração inflamatória linfocítica progressiva dos ácinos, com atrofia, distorção e destruição dos mesmos [22-24,27]. Por vezes, estas alterações patológicas originam-se nas glândulas salivares minor, podendo levar ao aparecimento precoce de sintomas xerostómicos, menos intensos do que os associados à afecção das glândulas salivares major [22]. A disfunção das glândulas salivares relaciona-se positivamente com a actividade da AR [6].

A etiologia da SS permanece incerta, sabendo-se ser multifactorial (endócrina, genética, microbiológica) e complexa [23]. Geneticamente, a presença de HLA-DRw4 na forma secundária (SSs) aumenta a predisposição à síndrome [23,24]. Diversas hipóteses tem sido propostas relativamente à etiologia da secura oral na SS, como a destruição dos ductos e células acinares das glândulas salivares e degeneração neural e/ou inibição da transmissão nervosa. Esta última conjectura tem ganho adeptos, já que, numa grande proporção de pacientes, quase metade dos ácinos glandulares permanecem intactos [23].

Não existem ainda critérios de classificação consensuais para esta síndrome <sup>[23]</sup>, embora em 2002, o Grupo de Consenso Americano-Europeu, tenha proposto critérios internacionais para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren (tabela II) <sup>[23-25, 36]</sup>.

A xerostomia define-se como a sensação subjectiva de boca seca, constituindo, na maioria dos casos, uma expressão psicológica (sem patologia das glândulas salivares), podendo ser também o resultado da produção deficiente de saliva <sup>[6,22,24]</sup>. A SS tem sido descrita como a causa principal não iatrogénica de xerostomia <sup>[23-26]</sup>. Guobis et al, obteve uma prevalência de xerostomia de 11,6% em pacientes com AR. Todavia, diversos estudos publicados apontam para uma prevalência de 15% <sup>[22]</sup>, enquanto Andonopoulos e Avems et al obtiveram uma percentagem de 18% a 25% <sup>[6]</sup>. Cerca de 85,7% dos pacientes com xerostomia possuem também xeroftalmia <sup>[6,22]</sup>. O nível de hormonas sexuais e a idade constituem factores que exercem uma influência considerável nas glândulas exócrinas, podendo provocar alteração do estado psicológico do paciente e evocar a sensação de secura oral <sup>[22]</sup>. A idade, por si, não possui influência no funcionamento das glândulas salivares major, mas são as doenças comórbidas que aparecem com o avançar da idade e a medicação que constituem os principais factores, já que o envelhecimento pode levar ao aparecimento de formas graves de diversas patologias, especialmente as que afectam o sistema imunológico <sup>[6,22]</sup>.

Os pacientes referem sensação de boca seca, manifestando clinicamente hipossalialia (diminuição do fluxo salivar para valores inferiores a 500 mL no período de 24 horas) e sialoadenite focal <sup>[1,3,13,23,24]</sup>. A hipossalialia é deveras debilitante, responsável por uma saúde bucodentária deficiente e redução da qualidade de vida dos pacientes, devido à perda da capacidade lubrificante, protectora e antimicrobiana da saliva <sup>[6,23,24,27]</sup>. Desta forma, padecem de inúmeras complicações orais, sendo necessário uma avaliação clínica oral meticulosa <sup>[1,3,22]</sup>:

- ▶ Polidipsia com aumento de ingestão de líquidos <sup>[22,24]</sup>;
- ▶ Ageusia e disgeusia (por vezes, sabor desagradável, metálico, salgado) <sup>[22,23-26]</sup>;
- ▶ Disfagia, disartria e dificuldade na mastigação <sup>[1,3,13,22-25]</sup>;



- ▶ Halitose [22,26];
- ▶ Sensação de queimadura e dor nas glândulas salivares, associada com as refeições (boca ardente) [1,3,22,23,26];
- ▶ Tumefacção das glândulas salivares [23-26];
- ▶ Predisposição à sialoadenite bacteriana [13,24];
- ▶ Lábios secos, fissurados e descamativos [23,24];
- ▶ Queilite angular [13,23,24,26];
- ▶ Língua seca, atrófica, saburrosa, eritematosa e fissurada (língua ardente/despilação da língua) [13,23,24,26];
- ▶ Possível aparecimento de candidose oral [1,3,13,22,24-26];
- ▶ Mucosite e friabilidade da mucosa [23,24,26,27];
- ▶ Ulceração oral [23,26];
- ▶ Sensibilidade dentária [22,26];
- ▶ Aumento do índice de cárie [1,3,13,22-27];
- ▶ Desgaste oclusal [23];
- ▶ Dificuldade na utilização de próteses removíveis (devido à sua desadaptação) [1,3,22];
- ▶ Refluxo gastro-esofágico [22];

Diversos estudos revelam que, em pacientes com SS, verifica-se uma maior colonização no epitélio bucal e dorso da língua por espécies orais de *Candida*, devido à alteração profunda no estado imunológico e microbiológico da cavidade oral [22,26]. A candidose crónica eritematosa (fig. 7), infecção por *Candida albicans*, verifica-se em 70% a 80% dos pacientes com SS, podendo afectar a língua, palato e comissuras labiais (queilite angular) [23-25]. Pode também surgir candidíase pseudomembranosa aguda, glossite rombóide mediana e estomatite protética [24]. O uso de próteses dentárias removíveis é um dos principais factores predisponentes na candidose oral, já que a base da prótese funciona como o principal reservatório destes fungos [26].

O exame clínico oral destes pacientes, frequentemente, revela também a presença de numerosas cáries, perdas dentárias, restaurações dentárias e uma pobre higiene oral, mesmo em casos de realização de adequada higiene oral pelo paciente [1,22]. Observam-se cáries rompantes em localizações atípicas,

principalmente na zona cervical dos dentes, podendo constituir um dos primeiros sinais clínicos da SS [13,23,24].

O aumento de volume das glândulas salivares é frequente, ocorrendo em 20% dos pacientes com SS [24,27]. A tumefacção da glândula parótida (fig. 8) é mais comum, ocorrendo devido à obstrução do ducto, induzido pelo infiltrado inflamatório linfocítico [23]. Geralmente é bilateral e raramente apresenta sintomatologia dolorosa [23,24]. A recorrência é típica, com duração de semanas ou meses e períodos de completa remissão. Quando presente, a dor é moderada, intensificando durante as refeições. Crises infecciosas são comuns, com supuração ocasional no ducto de Stenon [23].

A redução da capacidade de limpeza salivar aumenta o índice de placa. Porém, a acumulação de placa supragengival não parece predispor à doença periodontal (embora estudos demonstrem uma maior hemorragia gengival nestes pacientes) [20,27].

A complicação mais séria da SS consiste no aparecimento de linfomas nas glândulas parótidas. Aproximadamente 5% dos pacientes desenvolve linfoma não-Hodgkin (LNH), principalmente na forma primária da síndrome, com uma susceptibilidade aumentada 44 vezes em relação à população geral [23]. Sutcliffe et al, observou em pacientes com AR severa e SSs a presença de linfoma, tipo MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) [37]. É um linfoma de células B, por via de regra “indolente”, de baixo grau de malignidade, embora detendo potencial evolutivo para formas mais graves [37-39]. Esta neoplasia do tecido linfóide associada às mucosas pertence ao grupo dos linfomas da zona marginal, no sentido em que há invasão das zonas perifoliculares (Dierlamm *et al.*, 1996) [38]. Distingue-se, do ponto de vista histopatológico, da imunossialoadenite da SS, essencialmente pela distribuição das células: no linfoma tipo MALT, extravasam os limites das lesões linfoepiteliais, circundando-as ou constituindo cordões anastomóticos entre as mesmas (Harris, 1999) [38,39]. A SS é o principal factor etiológico (a influência da AR e dos fármacos de segunda linha é controversa) [37]. Desta maneira, nestes pacientes é necessário uma avaliação periódica de sinais de alarme, como a persistência da tumefacção da glândula parótida, linfadenopatias regionais ou generalizadas, hepatoesplenomegalia, hipogamaglobulinemia, entre outros [23,27,37].



### 3.4 Outras Manifestações Oraís

Há casos descritos de pacientes com AR que desenvolveram **neuropatia sensorial do trigémio**. Contudo, esta manifestação é significativamente mais rara. Pensa-se que a patogénese deste distúrbio sensorial se relaciona com a vasculite associada a AR <sup>[3]</sup>.

Manifestações orais decorrentes da terapêutica a longo-termo podem surgir, como por exemplo, **estomatite** (sais de ouro, metotrexato, D-penicilamina, AINEs), **hiperplasia gengival** (ciclosporina), **úlceras orais** (golimumab, tocilizumab) e **candidose oral** (agentes anti-TNF $\alpha$ : etanercept, infliximab, adalimumab) <sup>[1,28,29]</sup>.

Um estudo mostrou uma relação entre AR e o aparecimento de **angina bolhosa hemorrágica**. Contudo, a sua etiologia, especialmente o papel causal das doenças sistémicas, permanece largamente desconhecido <sup>[30]</sup>.

## 4. TRATAMENTO

### 4.1 Artrite Reumatóide

O tratamento da AR é multifacetado e multidisciplinar, envolvendo diversas modalidades: fármacos sistémicos, injeções locais de corticosteróides, terapêutica física, terapia ocupacional, aconselhamento psicológico, educação do paciente e intervenção cirúrgica <sup>[1]</sup>. O objectivo consiste na restauração ou, pelo menos, na manutenção da qualidade de vida, no alívio da dor, na redução da inflamação articular e na prevenção da destruição e deformação. A doença deve ser diagnosticada precocemente e o tratamento iniciado no mais breve intervalo de tempo <sup>[1,11]</sup>. Os fármacos utilizados (tabela III) são diversos. Enquanto que alguns têm uma acção meramente sintomática (AINEs), outros há, porém, que constituem o que se denomina de fármacos modificadores da doença (DMARDs: *disease modifying anti-rheumatic drugs*), clássicos e biológicos, que visam o controlo e a remissão da doença. Muitos têm efeitos colaterais <sup>[1,11]</sup>. Em última

instância, a intervenção cirúrgica (artroplastias, substituição total da articulação) pode ser necessária <sup>[1]</sup>.

#### **4.2 Artrite da ATM**

A ATM pode ser afectada em várias doenças reumáticas. Contudo, a avaliação desta articulação é frequentemente negligenciada na prática clínica <sup>[14]</sup>. O tratamento específico para os sintomas da ATM, na maioria das vezes, não é necessário. O tratamento visa a recuperação da capacidade de mastigação e a reversão da deformidade facial progressiva <sup>[17]</sup>. A relação entre o côndilo mandibular e a fossa glenóide é controlada principalmente pela musculatura da articulação e não pelos dentes. Desta maneira, o tratamento deve-se iniciar e concentrar nos músculos envolvidos, antes de qualquer terapia dentária. A terapêutica principal consiste na administração de AINEs, conjuntamente com outros fármacos para a AR <sup>[17]</sup>. Outras terapias incluem:

- ▶ Os glucocorticóides, com administração local ou sistémica, que suprimem a inflamação e a dor em pacientes com desordens inflamatórias sistémicas, como a AR <sup>[40,41]</sup>. O tratamento com injeções intra-articulares de corticosteróides mostra uma melhoria na dor articular, sensibilidade à palpação e na mobilidade mandibular, em 4-6 semanas após a sua administração <sup>[40,41]</sup>. Outro estudo mostra que apenas o alívio da dor em repouso permanece após 5 semanas <sup>[41]</sup>. Desta forma, deduz-se que estes fármacos exercem diferentes efeitos em diferentes contextos de dor (devido a diferenças nos mecanismos moleculares inerentes) <sup>[41]</sup>.

- ▶ Terapia física local do sistema estomatognático <sup>[1,17]</sup>;
  - ✦ Re-treino dos movimentos linguais, para permitir uma melhoria no discurso do paciente <sup>[17]</sup>;
  - ✦ Exercícios de alongamento para aumento da mobilidade da mandíbula, como por exemplo: abrir a boca ao máximo 10 vezes, colocar o punho sob o queixo e abrir a boca três vezes contra suave pressão do punho para cima. Este exercício deve ser realizado 3 vezes ao dia, antes das

refeições. Actua reflexivamente e permite relaxar os músculos massetér e pterigóideus mediais <sup>[17]</sup>;

- ▶ Dieta mole durante os períodos agudos de exacerbação da doença <sup>[1]</sup>;

- ▶ Desgaste oclusal nos dentes posteriores (com posterior aplicação de desensibilizante), após melhoria da amplitude e qualidade dos movimentos mandibulares <sup>[17]</sup>. Sendo a afecção da ATM um processo progressivo, a restauração da função oclusal é complicada. A melhor solução será uma reabilitação oclusal com o mínimo de interferência nos movimentos mandibulares, permitindo variações na relação entre o côndilo e a fossa glenóide <sup>[15]</sup>. As próteses dentárias removíveis parecem diminuir os sintomas articulares em pacientes parcial ou completamente desdentados <sup>[15,17]</sup>;

- ▶ Dispositivos interoclusais para diminuição da pressão articular <sup>[1]</sup>;

- ▶ Cirurgia de reconstrução da ATM após o controlo da actividade da doença, em casos extremos de função mandibular limitada. As próteses articulares podem funcionar como uma solução temporária <sup>[13]</sup>.

### **4.3 Periodontite**

A compreensão da relação entre a AR e a DP é relevante no tratamento médico e dentário dos pacientes com AR <sup>[19]</sup>. O estado periodontal destes pacientes deve ser cuidadosamente inspeccionado <sup>[8]</sup>.

Analisando a eficácia dos fármacos da AR no tratamento da periodontite, observa-se que o uso de AINEs tem um problema particular que consiste na incapacidade de manutenção dos benefícios, havendo um retorno ao estado inicial da doença após a cessação da medicação. O uso de DMARDs pode estar limitado, em virtude da sua iatrogenia. Um estudo realizado em modelo animal, por Novak et al, mostrou que o uso de sais de ouro reduziu a destruição periodontal. Até à data, nenhum estudo no ser humano foi realizado. No que respeita os fármacos inibidores das MMPs, estudos mostraram que doses baixas de doxiciclina são seguras e significativamente eficazes na redução da doença periodontal. Os agentes biológicos, direccionados a mecanismos moleculares



específicos associados a inflamação aguda e crónica, possuem um elevado potencial na melhoria da AR e DP. Com a compreensão da natureza multifactorial de ambas as doenças, emergem também terapias combinadas direccionadas a diferentes mecanismos característicos das doenças. Contudo, é necessário reconhecer que existe uma diferença importante entre a periodontite e a AR, já que, enquanto na periodontite o biofilme subgingival constitui um factor etiológico chave, na AR ainda não foi identificada nenhuma etiologia bacteriana específica. Desta forma, é fundamental o controlo da etiologia bacteriana na DP, constituindo a forma de tratamento e de prevenção primordial. Na periodontite, os fármacos modificadores da resposta do hospedeiro (DMARDs) representam apenas um tratamento coadjuvante. Novas estratégias de tratamento estão a ser desenvolvidas para ambas as doenças, direccionadas para a inibição de citocinas pró-inflamatórias e proteases destrutivas <sup>[8]</sup>.

Pinho et al, num estudo sobre a influência do tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) no controlo da AR, não conseguiram alcançar resultados precisos. Verificaram que o TPNC em pacientes com AR e DP possibilita uma melhoria relevante no controlo da DP. Todavia, o controlo sistémico não foi estatisticamente significativo (apesar da ligeira redução das proteínas de fase aguda). Mesmo não sendo a correlação clara, considerando lacunas na metodologia, Pinho et al, afirmaram ser possível observar a melhoria ou controlo dos resultados laboratoriais (factor reumatóide, proteínas de fase aguda) e testes específicos para a AR (HAQ, DAS28, SF36), após TPNC em pacientes com AR e DP. Uma razão para a actividade inflamatória não acompanhar a melhoria periodontal tem por base a natureza multifactorial da AR, que dificulta o controlo de outros processos inflamatórios no organismo <sup>[18]</sup>.

Concluindo, na generalidade, o tratamento periodontal é fundamental na redução ou prevenção da progressão da DP. É importante no controlo da inflamação, de forma a evitar a extracção dentária, alcançando benefícios periodontais para os pacientes com AR. Devido à gravidade da DP em pacientes com AR, é necessário um acompanhamento periodontal mais estrito, valorizando sempre a motivação para a higiene oral (considerando a disfunção funcional e psicológica destes pacientes) <sup>[19]</sup>. Por outro lado, a infecção periodontal deve ser tratada de forma a prevenir a cronicidade, já que estudos sugerem a importância



da infecção gengival na patogénese da AR <sup>[21]</sup>. Pinho et al, concluíram também que a extracção dentária em pacientes com AR não é necessária para o controlo da doença <sup>[18]</sup>.

#### **4.4 Xerostomia e Hipossalialia**

O tratamento da SSs permanece sintomático e empírico. Esta síndrome é frequentemente subdiagnosticada e tratada inadequadamente, com subsequente deterioração da qualidade de vida do paciente <sup>[22-25,27]</sup>. O tratamento correcto da xerostomia é importante na prevenção da progressão da severidade da condição e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, envolvendo o uso de substitutos, coadjuvantes e estimuladores da secreção salivar <sup>[1,22-24,27]</sup>.

#### **Tratamento e Profilaxia Bucodentária**

Visa a prevenção e a melhoria das consequências da xerostomia <sup>[23,24,27]</sup>. É fundamental realizar diariamente uma meticulosa higiene oral, nomeadamente escovagem dentária adequada e utilização de fio dentário, bem como consultar regularmente o Médico Dentista <sup>[1,23-27]</sup>. O tratamento preventivo da actividade cariosa é essencial e consiste na administração de flúor tópico através de dentífricos e colutórios, com 0,4% a 1,25% de flúor, suplementado com a aplicação de géis e vernizes de flúor pelo Médico Dentista <sup>[1,23-25,27]</sup>. Para o controlo da flora bacteriana aconselha-se a utilização diária de colutório com 0,12% de clorexidina <sup>[1,23]</sup>. No que refere à candidose oral, o tratamento de primeira linha passa pela prescrição de antifúngicos tópicos, como nistatina, em pastilhas ou suspensão oral, 4 a 6 vezes ao dia, durante 1 semana ou gel de miconazole, 4 vezes ao dia <sup>[23,24,27]</sup>. Em casos de persistência ou recorrência, deve-se optar por um antifúngico sistémico, como cetoconazole (200-400 mg/dia), fluconazole (50-100 mg/dia) ou itraconazole (100 mg/dia), durante 2 semanas. As próteses dentárias devem ser removidas durante a noite e mergulhadas em clorexidina 2% <sup>[27]</sup>.

#### **Hábitos Aliviadores da Sintomatologia**



Deve-se aconselhar o paciente a adoptar determinados hábitos que permitem a melhoria da sintomatologia, como: ingerir líquidos frequentemente, de preferência água ou bebidas sem açúcar; dissolver pequenos cubos de gelo na boca; aplicar emolientes e cremes hidratantes nos lábios secos; evitar substâncias com álcool; utilizar humidificadores de forma a humidificar o ar do meio onde vive; dieta semi-líquida, evitando alimentos secos, consistentes ou picantes e cariogénicos, preferindo agentes adoçantes como o acesulfame K, aspartame, sacarina, sorbitol e xilitol; preferir formas líquidas de administração de fármacos [23,24,27].

### Substitutos Salivares e Agentes Lubrificantes

Incluem saliva artificial à base de soluções de carboximetilcelulose, mucina e ácido poliacrílico bem como géis, pastilhas, dentífricos e colutórios hidratantes de flúor, com enzimas como a lactoperoxidase, lisozima, glucose oxidase e lactoferrina [23,24,27]. Apesar da capacidade de lubrificação e hidratação dos tecidos orais, estes produtos apresentam efeitos limitados e temporários [23,27].

### Sialogogos Inespecíficos

Possuem um efeito temporário e incluem: doces com ácido cítrico sem monossacarídeos; pastilhas elásticas adoçadas com sorbitol ou xilitol e enriquecidas com enzimas como a lactoperoxidase e glucose oxidase [1,24,27].

### Sialogogos Específicos Sistémicos

Os sialogogos estimulam o tecido glandular não infiltrado permitindo alcançar uma quantidade mínima de secreção salivar [23]. A pilocarpina e a cevimelina são, até à data, os únicos secretagogos aprovados pela FDA [24,27].

A pilocarpina consiste no sialogogo mais conhecido e utilizado [23,24]. Aconselha-se uma posologia via oral de 5 mg, 4 vezes ao dia, 1 hora antes das refeições, durante, pelo menos, 12 semanas [1,23,24]. Resultados satisfatórios são igualmente obtidos com outras formulações, como colutórios orais e hidrogéis à base de 5 mg de pilocarpina, os quais libertam a substância na cavidade oral, continuamente e de forma mais vagarosa, num período de 3 horas. Apesar de não haver certeza quanto à eficácia da pilocarpina no aumento da produção





salivar, é certo que os sintomas melhoram, possivelmente devido à acção nas glândulas salivares minor ou à influência positiva na cavidade oral (reduz o transporte oral de *Candida albicans*) [23,24]. O tratamento deve ser suspenso caso não se verifique uma melhoria dos sintomas em 2 ou 3 meses [23].

A cevimelina parece oferecer bons resultados com uma dose via oral de 30 mg, 3 vezes ao dia, com efeitos colaterais cardíacos reduzidos [23,24,27].

### Outros Métodos de Estimulação Salivar

A literatura relata diversos métodos de estimulação salivar, como: electroestimulação (efeito transitório); acupunctura; tratamento homeopático; suplementação vitamínica [22,24,27].

### Outras Terapêuticas Sistémicas

O Rituximab® tem sido eficazmente usado, quer na AR quer na SS, já que diminui o número de linfócitos B circulantes [23,24]. Na mesma linha, o Epratuzumab® modula a reactividade das células B, sendo demonstrada eficácia, entre outros, no tratamento de LNH [23]. Fármacos anti-TNF (infiximab, talidomina), mostraram capacidade para otimizar os parâmetros clínicos e funcionais da SS [23,24,27]. Contudo, a talidomina apresenta potencial teratogénico e mais estudos são necessários para demonstrar o risco/benefício do infiximab [22,23]. Alguns agentes mucolíticos, como a guaifenesina e potássio iodado, usados no tratamento de infecções respiratórias, são capazes de diminuir a viscosidade da saliva, otimizando o seu fluxo pelos ductos salivares e, assim, melhoram os sintomas de secura oral [24]. Outros fármacos com efeitos positivos na xerostomia incluem a ciclosporina, análogos nucleosídeos, entre outros [27].

## 5. CONSIDERAÇÕES NO TRATAMENTO MÉDICO-DENTÁRIO

As complicações médicas e iatrogénicas da AR podem influenciar a prestação de tratamento dentário. A tabela IV resume os cuidados a tomar no tratamento dentário de pacientes com AR [1].



## 6. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A literatura sobre as principais manifestações orais da AR revela lacunas que necessitam de ser preenchidas com a realização de mais estudos. 1) A ATM é apenas ocasionalmente incluída em estudos sobre a progressão radiográfica em doenças inflamatórias crónicas, como a AR, sendo os estudos longitudinais ainda mais raros <sup>[33]</sup>. 2) A literatura sobre a associação entre a AR e a doença periodontal fornece-nos dados algo controversos. A metodologia aplicada nos estudos é tão diversa como os seus resultados e conclusões <sup>[18,19]</sup>. 3) A síndrome de Sjögren secundária (SSs) permanece frequentemente subdiagnosticada, levando ao tratamento inadequado e diminuição da qualidade de vida do paciente <sup>[22-25,27]</sup>.

Apesar da grande prevalência na população, de forma geral, o Médico Dentista não se encontra suficientemente familiarizado com a AR. Contudo, encontra-se numa posição privilegiada em relação a outros médicos, uma vez que, geralmente, observa os pacientes ao longo do tempo e de forma mais frequente. Desta forma, desempenha um papel essencial no reconhecimento de sinais e sintomas da AR, reencaminhando o paciente para o seu médico de família <sup>[1]</sup>. Pela análise clínica pessoal, os pacientes não discriminam o tipo de doença reumática de que padecem. Esta informação constitui uma mais valia para uma melhor avaliação e tratamento do paciente com AR.

O Médico Dentista deve ser capaz de reconhecer modificações na saúde oral e planear o tratamento dentário em relação com o estadió da doença <sup>[1]</sup>. A compreensão da AR permite ao Médico Dentista a sua colaboração como membro no tratamento multidisciplinar desta patologia, no sentido de reconhecimento e controlo precoces da doença <sup>[3]</sup>.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Treister N, Glick M. Rheumatoid arthritis: a review and suggested dental care considerations. *JADA* 1999; 130 (3): 689-98.
2. Sherine EG, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2009 Maio; 11 (3): 229.
3. Klasser GD, Balasubramaniam R, Epstein J. Topical Review- Connective Tissue Diseases: Orofacial Manifestations Including Pain. *Journal of Orofacial Pain* 2007; 21 (3): 171-84.
4. Martinez RM, Mendoza CA, Marin NP, et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol* 2009 setembro; 36: 1004-10.
5. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 905-9.
6. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, et al. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 415-22.
7. Cunha SC, Nogueira RB, Duarte AP, Vasconcelos BC, Almeida RA. Analysis of helkimo and craniomandibular indexes for temporomandibular disorder diagnosis on rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (1): 19-26.
8. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol* 2005 novembro; 76 (11); 2066-74.
9. Ferreira LN, Ferreira PL, Baleiro RR. Qualidade de Vida em Doentes com Artrite Reumatóide. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33: 331-42.
10. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J Periodontol* 2001 junho; 72 (6): 779-87
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma WJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
12. Quan L, Thiele GM, Tian J, Wang D. The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opin Ther Pat.* 2008 julho; 18 (7): 723-38.
13. Long RG, Hlousek L, Doyle JL. Oral Manifestations of Systemic Diseases. 1998 outubro/novembro; 65 (5 & 6): 309-15.



14. Melchiorre D, Calderazzi A, Bonghi SM, Cristofani R, Bazzichi L, Eligi C, et al. A comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 673-76.
15. Goodwill CJ, Steggle BG. Destruction of the temporo-mandibular joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 133-36.
16. Franks AST. Temporomandibular joint in adult rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 139-45.
17. Marbach JJ, Spiera H. Rheumatoid arthritis of the temporomandibular joints. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 538-43.
18. Pinho MN, Oliveira RR, Novaes JR, Voltarelli JC. Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. *Braz Dent J* 2009; 20 (5): 355-64.
19. Ishi EP, Bertolo MB, Rossa C, Kirkwood KL, Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz. oral res.* 2008 janeiro/março; 22 (1).
20. Käber UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Zönnchen BW, Bolten WW. Risk for Periodontal Disease in Patients with Logstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1997 dezembro; 40 (12): 2248-51.
21. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009 junho; 19: 453-56.
22. Guobis Z, Basevičienė N, Paipalienė P, Niedzelskienė I, Januševičiūtė G. Aspects of xerostomia prevalence and treatment among rheumatic inpatients. *Medicina (Kaunas)* 2008 outubro; 44 (12).
23. Muñoz MM, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 julho; 14 (7): 325-30
24. Minozzi F, Galli M, Gallottini L, Minozzi M, Unfer V. Stomatological approach to Sjögren's syndrome: diagnosis, management and therapeutical timing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 201-16.
25. Rehman H. Sjögren's Syndrome. *Yonsei Med J* 2003; 44 (6): 947-54
26. Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, et al. Oral status and *candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010 março; 15 (2): 310-15.
27. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional Therapy of Sjögren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 284-91.
28. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the Efficacy and Safety of Three New Biologics in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2010 março; 25 (1).
29. Shirota Y, Illei GG, Nikolov NP. Biologic treatments for systemic rheumatic diseases. *Oral Diseases* 2008; 14: 206-16.



30. Horie N, Kawano R, Inaba J, Numa T, Kato T, Nasu D, et al. Angina bullosa hemorrhagica of the soft palate: a clinical study of 16 cases. *Journal of oral Science* 2008; 50 (1): 33-6.
31. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, Redlich K, Steiner G, Wagner O. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now?. *Arthritis Research & Therapy* 2008 maio; 10 (3): 208-20.
32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. The 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis/Arthritis Rheum* 2010.
33. Nordahl S, Alstergren P, Eliasson S, Koop S. Radiographic signs of bone destruction in the arthritic temporomandibular joint with special reference to markers of disease activity. A longitudinal study. *Rheumatology* 2001; 40: 691-94.
34. Koop S, Alstergren P. Blood serotonin and joint pain in seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation* 2002; 11: 211-17.
35. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship Between Interleukin-6 Levels in Gingival Crevicular Fluid and Periodontal Status in Patients With Rheumatoid Arthritis and Adult Periodontitis. *J Periodontol* 2000 novembro; 71 (11): 1756-60.
36. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-58.
37. Sutcliffe N, Smith C, Speight PM, Isenberg DA. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in two patients with rheumatoid arthritis on second-line agents, and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2000; 39: 185-88.
38. Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, et al. Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996; 87: 299-307.
39. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J ClinPathol* 1999; 111 (Suppl 1): S94-S103.
40. Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Temporomandibular Joint Synovial Fluid Predicts Treatment Effects on Pain by Intra-Articular Glucocorticoid Treatment. *Mediators of Inflammation* 2006: 1-7.
41. Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S. Serotonergic Mechanisms Influence the Response to Glucocorticoid Treatment in TMJ Arthritis. *Mediators of Inflammation* 2005;4: 194-201.
42. Goronzy JJ, Weyand CM. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009 outubro; 11: 249.
43. Lee S, Kang YM, Park Y. Multiple Vertebral Involvement of Rheumatoid Arthritis in Thoracolumbar Spine: A Case Report. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 472-5.



44. Edwards PC, Kanjirath P. Recognition and Management of Common Acute Conditions of the Oral Cavity Resulting From Tooth Decay, Periodontal Disease, and Trauma: An Update for the Family Physician. J Am Board Fam Med 2010 maio/junho; 23 (3): 285–94.

## 8. ANEXO

### 8.1 Tabelas

Critério	Definição
1. Rigidez matinal	Rigidez matinal articular superior a uma hora.
2. Artrite de 3 ou mais áreas articulares	Artrite e tumefacção dos tecidos moles, observados pelo médico, em mais de três articulações, considerando-se 14 grupos articulares: interfalângicas proximais (PIP), metacarpofalângicas (MCO), punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalângicas (MTP).
3. Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma área tumefacta nos punhos, MTP ou PIP.
4. Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas articulações descritas no ponto (2) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral das articulações PIP, MCP ou MTP é aceitável sem simetria absoluta).
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos, sobre pequenas proeminências, nas superfícies extensoras ou nas regiões justa-articulares, observados pelo médico.
6. Factor reumatóide sérico	Demonstração de factor reumatóide no soro por qualquer método, cujo resultado foi positivo em menos de 5% dos indivíduos normais de controlo.
7. Alterações radiográficas	Presença de alterações radiográficas erosivas.

#### Orientações

- ◆ Considera-se que um paciente sofre de AR quando exhibe, pelo menos, 4 dos 7 critérios descritos acima.
- ◆ Os critérios 1 ao 4 devem estar presentes, no mínimo, há 6 semanas.
- ◆ Os critérios 2 ao 5 devem ser avaliados por um médico.
- ◆ Pacientes com dois diagnósticos clínicos não são excluídos.
- ◆ Esta classificação não distingue a AR em clássica, definida ou provável.

**Tabela I:** Critérios de Diagnóstico da AR segundo o Colégio Americano de Reumatologia (1987)

[1,3]



## Critérios Internacionais Revisados para o Diagnóstico da Síndrome de Sjögren

**I. Sintomas Oculares:** resposta positiva, pelo menos, a uma das seguintes perguntas:

1. Tem tido, há mais de três meses, sensação diária e persistente de olhos secos?
2. Tem tido sensação recorrente de corpo estranho (areia) nos olhos?
3. Utiliza lágrimas artificiais mais de três vezes por dia?

**II. Sintomas Oraís:** resposta positiva, pelo menos, a uma das seguintes perguntas:

1. Tem sensação diária de boca seca há mais de 3 meses?
2. Teve tumefacção recorrente ou persistente das glândulas salivares em adulto?
3. Ingere frequentemente líquidos para ajudar na deglutição de alimentos secos?

**III. Sinais Oculares:** Evidência objectiva de envolvimento ocular, definida como um resultado positivo em, pelo menos, um dos dois seguintes testes:

1. Teste de Schirmer, realizado sem anestesia ( $\leq 5$  mm em 5 minutos);
2. Rosa-Bengala (contagem igual ou superior a 4, de acordo com o sistema proposto por Van Bijsterveld);

**IV. Histopatologia:** Sialodente focal definida por uma contagem de focos igual ou superior a 1, através duma biópsia das glândulas salivares *minor* (um foco é definido como um aglomerado de, pelo menos, 50 células mononucleares; a contagem baseia-se no número de focos, em  $4\text{mm}^2$  de tecido glandular);

**V. Envolvimento de Glândulas Salivares:** Evidência objectiva de envolvimento de glândulas salivares, definida por um resultado positivo em, pelo menos, um dos seguintes testes diagnósticos:

1. Fluxo salivar total não-estimulado ( $\leq 1,5$  ml em 15 minutos);
2. Sialografia da parótida com presença de sialectasias difusas (padrão punctiforme, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução nos ductos principais;
3. Cintigrafia salivar mostrando um atraso na captação, concentração reduzida e/ou excreção retardada do rádio-isótopo;

**VI. Auto-Anticorpos:** Presença no soro dos seguintes auto-anticorpos:

1. Anticorpo anti-Ro (SSA) e/ou La (SSB).

---

### REGRAS PARA A CLASSIFICAÇÃO

**Para a Síndrome de Sjögren Primária:**

Em pacientes sem nenhuma doença potencialmente associada, o SS primário pode ser definido da seguinte forma:

- a. Presença de quaisquer 4 dos 6 itens é indicativa de SS primário, desde que o item IV (histopatologia) e VI (serologia) sejam positivos;
- b. Presença de quaisquer 3 dos 4 itens de critérios objectivos (itens III, IV, V, VI);
- c. O procedimento de classificação em árvore representa um método alternativo válido para a classificação. Contudo, deve ser mais apropriadamente utilizado em entrevista clínico-epidemiológica;

**Para a Síndrome de Sjögren Secundária:**

Em pacientes com doença potencialmente associada (por exemplo, outra doença de tecido conjuntivo bem definida), a presença do item I ou item II juntamente com quaisquer dois dos itens III, IV e V, pode ser considerada indicativa de SS secundária.

**Critério de Exclusão:**

- ✦ Radiação anterior na cabeça e pescoço;
- ✦ Infecção por hepatite C;
- ✦ Doença imunodeficiência adquirida (SIDA);
- ✦ Linfoma pré-existente;
- ✦ Sarcoidose;
- ✦ Doenças de enxerto versus hospedeiro;
- ✦ Uso de anti-colinérgicos.

**Tabela II:** Critérios Revisados de Classificação Internacional da Síndrome de Sjögren propostos pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu <sup>[36]</sup>

Anti-Inflamatórios Não Esteróides		
Fármacos	Características	Toxicidade
<b>Aspirina, Naproxeno, Diclofenac e ibuprofeno</b>	Efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético; sem eficácia no controlo da progressão da AR.	A administração prolongada pode causar complicações GI renais, neurológicas, pulmonares, hematológicas, entre outros.





Glucocorticóides		
Fármacos	Características	Toxicidade
-	Propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras	Osteoporose; <i>facies cushingoide</i> , cataratas; atrofia da pele; infecções; insuficiência adrenal.
Fármacos Modificadores da Doença (DMARDs): Clássicos		
Fármacos	Características	Toxicidade
Sais de Ouro	Início de acção mais demorado; administração por via oral ou intramuscular.	Reacções mucocutâneas; proteinúria; estomatite trombocitopenia; mielosupressão.
Sulfasalazina	Baixo custo; geralmente bem tolerada	Complicações GI; citopenias.
Antimaláricos (Cloroquina, hidroxicloroquina)	Geralmente bem tolerados, Boa absorção oral; semi-vida longa.	Potencial toxicidade ocular (necessidade de controlo oftalmológico frequente).
Metotrexato	Actualmente é a terapêutica de primeira linha ( <i>gold standard</i> ) Boa tolerabilidade; baixo custo; acção anti-inflamatória e imunossupressora.	Hepatite e fibrose hepática; pneumonia intersticial; citopenias; estomatite; rash; alopecia.
Azatioprina	Imunossupressor.	Vómitos, diarreia, dor muscular; potencial efeito neoplásico (cancro da pele e linfoma).
D-Penicilina	Raramente utilizado.	Rash; perda de apetite, náusea, dor abdominal, ageusia; doença renal; estomatite
Ciclosporina A	Antibiótico Inibidor da calcineurina; actualmente pouco utilizado.	Insuficiência renal; anemia; hipertensão; fibromatose gengival.
Leflunomida	Inibidor da síntese de pirimidina; eficácia similar ao metotrexato.	Hepatotoxicidade.
Minociclina	Membro das tetraciclinas, inibidor das metaloproteinases.	Síndromes autoimunes; cefaleia; pigmentação da pele e dentes.
Fármacos Modificadores da Doença (DMARDs): Biológicos		
Fármacos	Características	Toxicidade
Anti TNF $\alpha$ : Infliximab, Etanercept, Adalimumab; Anti IL-1: Anakinra; Modulador da co-estimulação das células T: Abatacept;	Inibição específica da acção de citocinas pró-inflamatórias; utilizados em pacientes que não respondem às terapias clássicas.	Aumento da susceptibilidade a Infecções (no local da injeção, oportunistas e tuberculose); Reacções tipo lúpus; (com o infliximab);



<b>Depleção de células B:</b> <b>Rituximab;</b> <b>Inibidor da IL-6: Tocilizumab,</b>		Eventual efeito favorecedor do aparecimento de neoplasias
---	--	---

**Tabela III:** Fármacos utilizados no tratamento da AR <sup>[1,8,12]</sup>

### Considerações Antes do Tratamento Dentário

- Para a maioria dos pacientes com AR, nenhuma ou mínimas alterações serão necessárias no tratamento dentário standard;
- Essencial obter a completa informação e actualização sobre a terapêutica em curso, os seus possíveis efeitos adversos e interacções medicamentosas;
- Ter em atenção a maior susceptibilidade à infecção e a eventual alteração da hemostase;
- Necessidade de profilaxia antibacteriana em pacientes com AR severa portadores de próteses articulares e/ou supressão imunológica, em caso de procedimentos dentários invasivos (exemplo: extracções dentárias, procedimentos periodontais, colocação de implantes e reimplantação de dentes avulsionados, instrumentação endodôntica ou cirurgia para além do ápice, procedimentos em que se antecipa sangramento, anestesia local intraligamentar);
- Administração de terapêutica glucocorticóide, através de injeções intramusculares ou intravenosas de hidrocortisona, quando indicado (em casos de insuficiência adrenal secundária devido ao uso prolongado de corticosteróides);
- Avaliação da capacidade hemostática;

### Considerações Durante o Tratamento Dentário

- Atenção ao nível de conforto físico do paciente na cadeira, podendo alterar a posição da mesma ou deixar que o paciente o faça, usar almofadas se necessário e realização de consultas curtas;
- Identificar e tratar ulcerações, hiperplasia gengival e estomatites causadas pela medicação (o ácido fólico ajuda na redução da severidade da estomatite);
- Reconhecer e tratar periodontite, xerostomia e patologia da ATM associadas à doença;

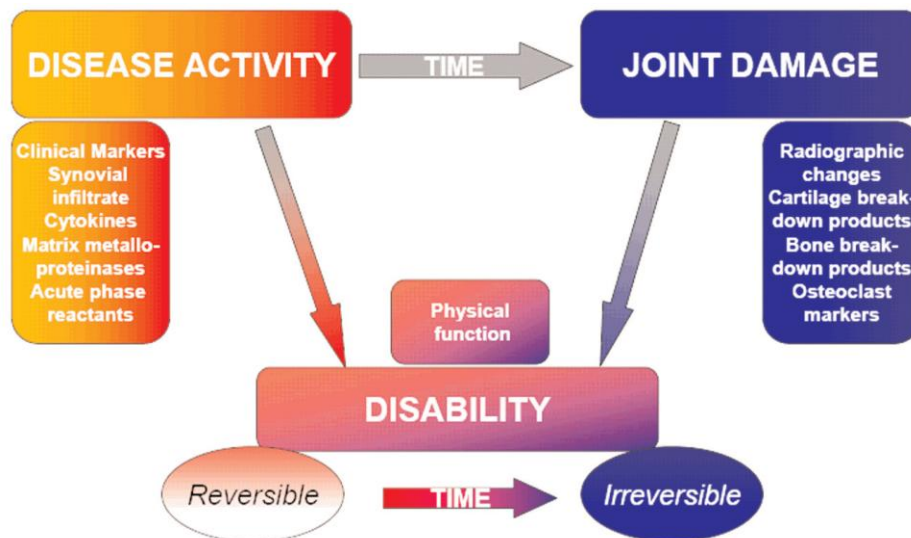
- ✦ Preferir anestesia local de longa duração, como a bupivacaína;
- ✦ Recorrer a sedação ligeira em pacientes apreensivos;

### Considerações Após Tratamento Dentário

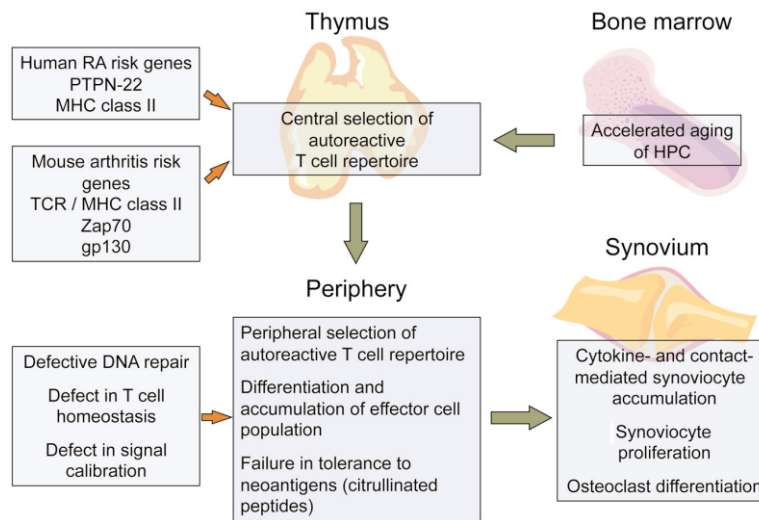
- ✦ Cuidado na prescrição de medicação pós-operatória: evitar acções e interacções medicamentosas indesejáveis. Na prescrição de AINEs adicionais, evitar níveis tóxicos, especialmente em pacientes com história de disfunção renal ou úlceras pépticas (agentes protectores GI aliviam estes efeitos laterais);
- ✦ Ter em consideração a capacidade funcional para a realização de uma boa higiene oral, com instrução e motivação do paciente. Em pacientes com deterioração das articulações das mãos, aconselhar o uso de escovas dentárias eléctricas (existem escovas especialmente desenhadas para esta doença), seguradores de fio dentário, bochechos com colutórios de clorhexidina e flúor.

Tabela IV: Considerações Médico-Dentárias no Tratamento de Pacientes com AR [1]

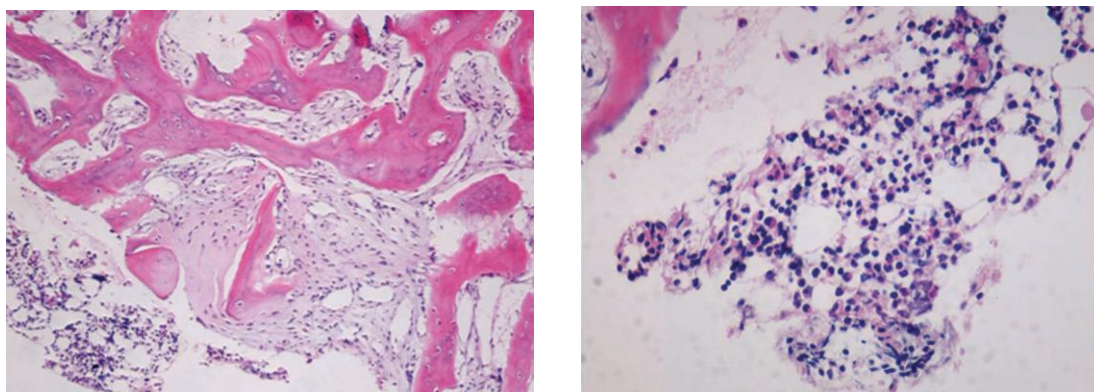
## 8.2 Figuras



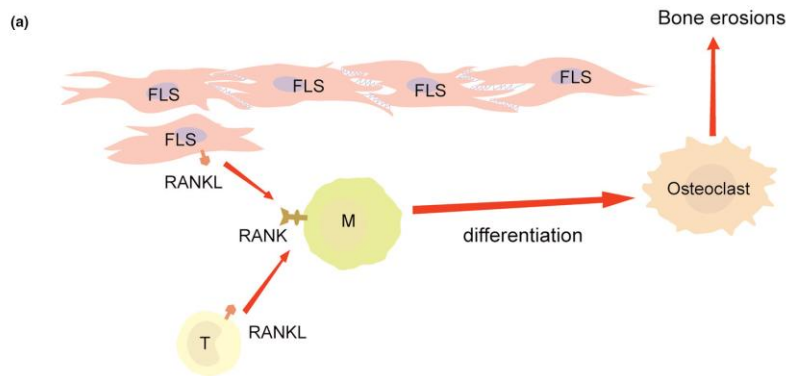
**Figura 1:** Tríade da AR (actividade da doença, lesão articular e disfunção), com respectivos marcadores; com o tempo, a disfunção resultante da lesão articular aumenta e torna-se progressivamente menos reversível; em contraste, com terapêutica adequada a disfunção permanecerá sempre reversível<sup>[31]</sup>



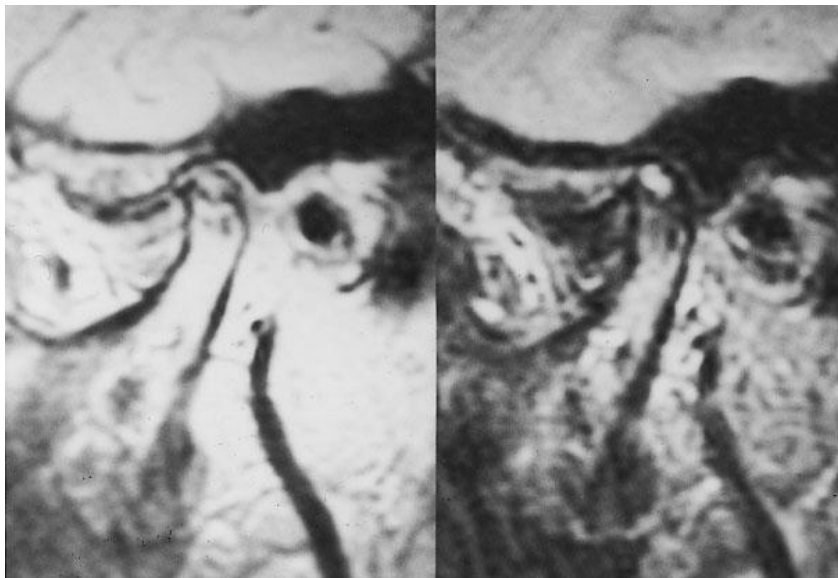
**Figura 2:** Selecção e diferenciação central e periférica das células T como factor de risco para a inflamação sinovial. HPC: células progenitoras hematopoiéticas; MHC: complexo major de histocompatibilidade; TCR: receptor das células T<sup>[42]</sup>



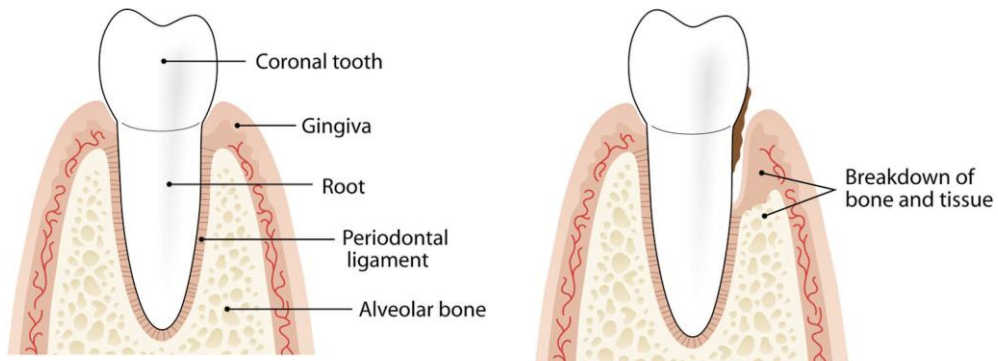
**Figura 3:** Histologia de vértebra T12 fracturada em paciente com AR: à esquerda: zona central do osso preenchida com células inflamatórias agudas e crónicas juntamente com fibrose; à direita: amplificação da zona permite observar neutrófilos, células do plasma e infiltração linfocítica<sup>[43]</sup>



**Figura 4:** Principais mecanismos de destruição tecidual articular - Diferenciação dos osteoclastos; (FLS: sinoviócito tipo fibroblasto; M: macrófago; RANKL: ligando do RANK; RANK: *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$  B*)<sup>[42]</sup>



**Figura 5:** Ressonância magnética de ATM, sem e com agente de contraste, respectivamente. Observa-se um ligeiro deslocamento anterior do disco e extensa erosão e efusão articular<sup>[14]</sup>



**Figura 6:** Representação esquemática de um periodonto saudável (à esquerda) e de doença periodontal, mostrando destruição tecidual e perda do osso alveolar (à direita) <sup>[44]</sup>



**Figura 7:** Candidose eritematosa crónica na superfície dorsal da língua e queilite angular bilateral <sup>[23]</sup>



**Figura 8:** Tumefacção bilateral das glândulas parótidas em paciente com SS <sup>[23]</sup>