

TERAPÊUTICA ACTUAL DA ARTRITE REUMATÓIDE E PERSPECTIVAS FUTURAS*

M. VIANA DE QUEIROZ

Unidade de Reumatologia do Serviço de Medicina IV. Hospital Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Analisamos criticamente as modernas estratégias da terapêutica medicamentosa da artrite reumatóide, confrontando-as com a nossa experiência pessoal, e analisamos as principais perspectivas futuras.

SUMMARY

Current therapy for rheumatoid arthritis and future perspectives

The medical management of rheumatoid arthritis is critically reviewed, and future concepts of the treatment are studied.

O tratamento medicamentoso da artrite reumatóide tem vindo nos últimos anos a modificar-se mercê da introdução de novos fármacos, nomeadamente de novos imunomoduladores, e da revalorização e desactualização de outros. A estratégia da utilização das armas terapêuticas tem, igualmente, vindo a sofrer algumas modificações, o que nos parece útil rever criticamente¹⁻⁸.

Agora como há muitos anos os objectivos do tratamento são os mesmos: aliviar a dor, reduzir ou suprimir o processo inflamatório, manter a função das estruturas afectadas e prevenir as deformações. Estes objectivos são tanto melhor e mais rapidamente obtidos quanto mais precoce for o diagnóstico.

Como é, também, sobejamente conhecido, o tratamento correcto da artrite reumatóide implica o trabalho multidisciplinar de diversos especialistas médicos e paramédicos tendo como placa giratória o doente. Entre o pessoal médico destacam-se o clínico geral que, por via de regra, é o primeiro a entrar em contacto com estes doentes, o reumatologista, o ortopedista, cada vez mais solicitado nas formas evoluídas da doença, o fisiatra e, não raramente, o psiquiatra dada o enorme número de doentes reumatóides reactivamente deprimidos. O médico de saúde ocupacional, não raramente, deveria ter um papel importante. Infelizmente isso não se passa em Portugal, ou verifica-se esporadicamente, não por culpa destes profissionais, mas por culpa dos empresários e dos empregadores, inclusivamente dos gestores públicos, que preferem ver reformados os doentes a reabilitá-los e a reinseri-los profissionalmente.

Entre os paramédicos são de destacar o pessoal de enfermagem, os fisioterapeutas e os terapeutas ocupacionais, o psicólogo vocacional, a assistente social e o técnico de próteses e ortóteses.

O tratamento deve começar com as medidas de ordem geral, de que se destaca a educação do doente e dos seus familiares, o ensino das regras gerais de protecção do aparelho locomotor, o repouso e o apoio psicológico. A dieta tem hoje um papel de certa importância. Com efeito, os ácidos gordos poli-insaturados (omega 3) originam prostaglandinas e leucotrienos com menor actividade flogística do que a prostaglandina E2 e do que o leucotrieno B4. O ácido linoleico (evening primerose oil) dá origem a prostaglandinas com acções anti-inflamatórias; e o ácido eicosopentanóico

leva a menor produção de leucotrieno B4 e suprime ou, pelo menos reduz, a quimiotaxia dos neutrófilos^{9,10}.

Outras medidas de ordem geral podem ser relevantes como as adaptações na casa e no emprego, e as questões relacionadas com o sexo, a gravidez e o planeamento familiar, cuja importância é tal que nos Estados Unidos da América do Norte onde existem 4 milhões de doentes com artrite reumatóide, mais de um terço se divorcia ao fim de alguns anos de doença. Infelizmente estas medidas de ordem geral são frequentemente preteridas e/ou esquecidas em favor da terapêutica medicamentosa exclusiva.

As armas terapêuticas empregues na artrite reumatóide são os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteróides, os corticoesteróides e os imunomoduladores ou fármacos remissores da doença como também são largamente conhecidos.

No que diz respeito aos analgésicos e aos anti-inflamatórios não esteróides, e apesar de nos últimos anos terem surgido novos fármacos, julgamos não se terem verificado avanços realmente significativos em relação aos consagrados derivados dos ácidos propiónico e fenilacético.

Os imunomoduladores que usamos actualmente no tratamento da artrite reumatóide são os sais de ouro parentéricos, a auranofina, os antipalúdicos de síntese, a d-penicilamina, a sulfasalazina, a azatioprina, a ciclofosfamida e, finalmente, o metotrexato. A ciclosporina é, ainda, um fármaco experimental.

A estratégia terapêutica varia, naturalmente, de doente para doente.

Pessoalmente nas formas agressivas da doença associamos precocemente a um anti-inflamatório não esteróide, os sais de ouro e pequenas doses de prednisona, da ordem dos 5 mg/dia.

Desde sempre que não seguimos a pirâmide terapêutica, objecto actual de muita controvérsia ao ponto de alguns Autores a invertermem. Com efeito, esses autores anglosaxónicos utilizam inicialmente uma combinação variada de drogas mais potentes removendo-as depois sequencialmente de modo ao doente ficar medicado com os fármacos menos tóxicos. É o *steps down bridge*. Assim, administram no primeiro mês de tratamento anti-inflamatórios não esteróides e 20 mg/dia de prednisona. Se ao fim deste período de tempo a sinovite persiste, ou não é possível reduzir rapidamente a dose de prednisona para 10 mg/dia, estes autores consideram que a evolução para uma forma destrutiva é altamente provável e, assim, associam à prednisona o metotrexato, os sais de ouro parentéricos, os sais de ouro orais e a hidroxiclоро-

* Intervenção efectuada no Simpósio do Comité Ibero-Americano de Reumatologia. Rio de Janeiro, Abril de 1991.

Recebido para publicação: 29 de Outubro de 1991

quina. Após 2 ou 3 meses de tratamento reduzem a dose dos esteróides ou interrompem-nos. Após 4 meses de tratamento reduzem ou interrompem o metotrexato; ao termo de 5 meses interrompem os sais de ouro parentéricos, e após 7 meses de tratamento interrompem os sais de ouro orais, ficando o doente a tomar, apenas, anti-inflamatórios não esteróides e hidroxicloroquina¹¹. Não temos qualquer experiência com esta terapêutica, e confessamos que a mesma não nos seduz. Concordamos que a pirâmide terapêutica está ultrapassada, mas achamos que invertê-la desta maneira é também um exagero. Há muitos anos que, em geral, usamos a associação já referida (AINE + prednisona + sais de ouro parentéricos) com bons resultados, o que parece estar de acordo com a moderna tendência de tratar desde início a artrite reumatóide como uma doença *maligna*. Efectivamente vários estudos efectuados nos últimos anos demonstraram que 90% das erosões ocorrem nos primeiros dois anos da doença¹²⁻¹⁵, o que levou recentemente McCarty num editorial de *Journal of Rheumatology* a escrever, com humor, que devemos suprimir a sinovite reumatóide precocemente e deixar a pirâmide para os egípcios¹⁶.

Os sais de ouro parentéricos (aurotiomalato de sódio) são os fármacos que mais frequentemente utilizamos no tratamento de fundo da artrite reumatóide.

Quando estes fármacos são eficazes, mas surgem efeitos adversos tardiamente (≥ 12 meses de tratamento), substituímo-los pelos antipalúdicos de síntese. Na nossa experiência os antipalúdicos de síntese têm-se comportado excelentemente nos casos em que a doença está controlada pelos sais de ouro ao fim de pelo menos 12 meses de duração de terapêutica, e temos de os retirar por efeitos adversos.

Quando os sais de ouro são eficazes, mas surgem precocemente efeitos adversos (< 12 meses) substituímo-los pelo metotrexato. O metotrexato é, de resto, na nossa perspectiva, o melhor imunomodulador no tratamento da artrite reumatóide, e só não o usamos, ainda, inicialmente porque nos parece sensato reservá-lo como droga alternativa aos sais de ouro. Admitimos, porém, rever esta estratégia se continuarmos a verificar as suas excelentes eficácia e tolerância¹⁷⁻²¹.

Quando os sais de ouro são eficazes mas perdem esta eficácia ao fim de 2, 3 ou 4 anos de tratamento da doença, a nossa estratégia é voltarmos a administrar este fármaco em doses de *impregnação* (injecções semanais de 50 mg). Se após esta tentativa o fármaco se mantém ineficaz substituímo-lo pelo metotrexato.

Se temos de abandonar o metotrexato por ineficácia e/ou efeitos adversos substituímo-lo pela sulfasalazina ou pelos antipalúdicos de síntese, e nas formas mais graves pela azatioprina. Na Fig. 1 está esquematizando a nossa estratégia da terapêutica de fundo da artrite reumatóide.

A experiência tem-nos demonstrado que a sulfasalazina é um fármaco moderadamente eficaz e bem tolerado, o mesmo acontecendo com a auranofina; que a azatioprina é um medicamento potente e com poucos efeitos adversos, e que a penicilamina que há anos utilizamos muito, tem tido efeitos indesejáveis graves dos quais destacamos a agranulocitose, e a indução de doenças auto-imunes como o lupus eritematoso sistémico, a polimiosite e a miastenia gravis, o que nos faz usá-la, apenas, como último recurso. Aos antipalúdicos já fizemos alusão. O levamisol deixamos de usar há anos em consequência da frequência muito elevada de *influenza-like syndromes* muito penosos para os doentes.

Quanto à ciclofosfamida empregámo-la, apenas, nos casos de vasculite reumatóide grave, associada aos corticoesteróides em doses elevadas, e à plasmáfereze.

Os pulsos de metilprednisona usámo-los muito raramente nas formas muito agudizadas e graves de artrite reumatóide, e sempre associados a fármacos imunomoduladores pois na nossa experiência a sua acção não ultrapassa, em média, as 6 semanas.

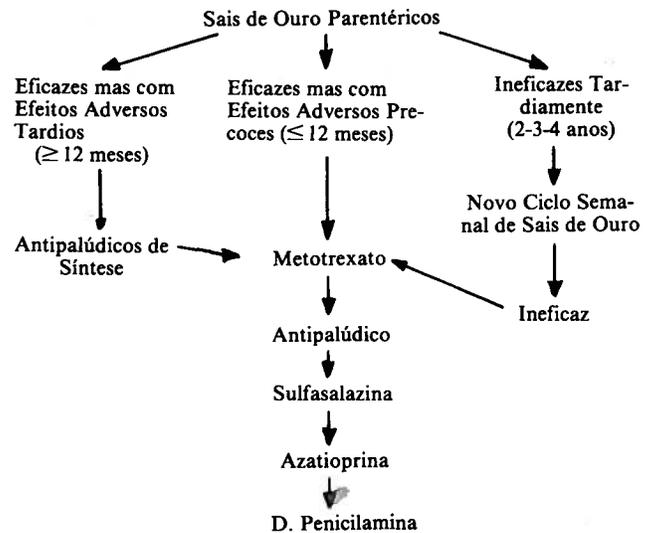


Fig. 1 — Estratégia da terapêutica de fundo da artrite reumatóide.

Quanto às doses, os sais de ouro parentéricos são empregues no esquema clássico de 50 mg por semana até uma dose de 1,2 g; depois quinzenalmente até 1,8 g; e posteriormente mensalmente; os antipalúdicos de síntese na dose de 250 mg/dia de fosfato de cloroquina; o metotrexato na dose semanal de 7,5 mg; a sulfasalazina na dose de 1,5 g/dia; a auranofina na dose de 6 mg/dia; a azatioprina na dose de 100 mg/dia e a penicilamina na dose de 300 mg/dia. Privilegiamos assim, as doses baixas, o que se nos tem revelado útil e seguro, ao ponto de não termos a registar em muitos milhares de doentes reumatóides tratados nenhum caso mortal.

Com estes fármacos e com os AINE, são, todavia, relativamente frequentes as queixas dispépticas, a úlcera péptica, a osteoporose, a infecção, e as citopenias, que atribuímos em parte à doença, e em parte à terapêutica. A úlcera péptica e as queixas dispépticas tratámo-las com ranitidina (300 mg/dia) associada ou não ao sucralfate (2 a 4 g/dia). Em doentes sem queixas gastro-duodenais mas em risco de as poderem vir a ter, sobretudo em mulheres com idades superiores a 65 anos, e em todos os doentes com passado péptico, mesmo que a úlcera tenha ocorrido há muitos anos, procuramos fazer prevenção gastro-duodenal com o misoprostol (400 ug/dia).

A osteoporose tratámo-la com flúor, cálcio e vitamina D em doentes com menos de 65 anos, e com calcitonina e cálcio em doentes com idade superior aos 65 anos. Ultimamente vimos utilizando os bifosfonatos em terapêutica de coerência associados ao cálcio e ao fósforo. O flúor utilizamo-lo em doses baixas (20 mg/dia), o mesmo acontecendo com a calcitonina (50 U M.R.C. em dias alternados), e com o etidronato de sódio (5 mg/kg/dia); somos generosos na dose de cálcio (1 a 1,5 g/d), e muito prudentes com a vitamina D que usamos apenas nos doentes mais idosos.

Como é óbvio empregamos a terapêutica fisiátrica que indiscutivelmente potencia a terapêutica medicamentosa. No alívio da dor empregamos o repouso, o calor ou o frio; e na prevenção das deformações, e na manutenção da mobilidade articular e força muscular, a cinesiterapia e a terapêutica ocupacional.

A terapêutica local da artrite reumatóide é extremamente útil nas formas monoarticulares e, ainda, na agudização de uma ou duas articulações em oligo ou poliartrites estabilizadas. O fármaco de eleição é o hexacetonido de triancinolona, e quando esta droga falha recorremos primeiro ao ácido ósmico e, posteriormente, aos isótopos radioactivos, nomea-

damente ao itrium e ao rénio. Somos muito parcimoniosos na utilização dos corticoesteróides intra-articulares, não os repetindo com intervalos inferiores a 3-4 meses na mesma articulação.

No que diz respeito à cirurgia as intervenções a que os nossos doentes têm sido mais frequentemente sujeitos são a descompressão do mediano ao nível do carpo; as tenosinovectomias do punho e dos extensores dos dedos, as ressecções das cabeças dos metatarsianos, e as artroplastias totais das ancas e dos joelhos.

No que concerne ao tratamento da artrite reumatóide intratável, isto é, ao tratamento da artrite reumatóide refractária às terapêuticas já referidas, alguns autores sustentam que sendo a artrite reumatóide uma linfoproliferação não maligna de células B, a combinação de vários imunomoduladores com mecanismos de acção diferentes, em doses inferiores às convencionais, pode aumentar a eficácia terapêutica²²⁻²⁵. Esta metodologia afigura-se-nos legítima, e nós próprios há muitos anos, na década de 70, tratamos alguns doentes com a associação de sais de ouro e azatioprina em doses menores do que as habituais, com excelentes resultados²⁷. Esta combinação de imunomoduladores pode fazer-se quer com drogas não citotóxicas, quer com drogas citotóxicas.

Entre as associações de drogas não citotóxicas têm sido empregues a associação de sais de ouro com antipalúdicos, com maior eficácia e, também, maior toxicidade do que com qualquer um dos fármacos administrado isoladamente²⁸; antipalúdicos com penicilamina, com maior eficácia e maior toxicidade²⁹; sulfasalazina e penicilamina com maior eficácia e toxicidade³⁰; e penicilamina e sais de ouro com maior eficácia e toxicidade idêntica³¹.

As drogas citotóxicas que têm sido associadas são a ciclofosfamida com a azatioprina e hidroxiclороquina, com resultados catastróficos (4 neoplasias em 7 doentes)³²; e metotrexato, azatioprina e hidroxiclороquina, com resultados promissores^{33,34}.

Vamos agora abordar as perspectivas futuras do tratamento da artrite reumatóide, considerando sucessivamente os novos anti-inflamatórios não esteróides, os novos corticoesteróides, e os novos imunomoduladores³⁵⁻⁴⁴.

No campo dos anti-inflamatórios não esteróides perspectivam-se as lipocortinas que inibem a fosfolipase A2 (os primeiros resultados são pouco encorajadores); os anti-inflamatórios não esteróides inibindo selectivamente as prostaglandinas, por exemplo ao nível da cavidade articular sem as inibir, por exemplo, ao nível da mucosa gástrica ou ao nível do rim; os anti-inflamatórios não esteróides inibindo as proteases; a associação na mesma forma farmacêutica de anti-inflamatório não esteróide e misoprostol (está em fase adiantada de experimentação a associação do diclofenac de sódio com o misoprostol), e os anti-inflamatórios não esteróides inibindo selectivamente os metabolitos reactivos do oxigénio.

Quanto aos novos corticoesteróides surgiu recentemente o deflazacort com efeitos menos deletérios do que a prednisona sobre os metabolismos ósseo e glucídico.

No que diz respeito aos novos imunomoduladores vamos considerar a imunomodulação inespecífica e a específica.

A imunomodulação inespecífica pode ser farmacológica e não farmacológica. Entre a farmacológica têm-se usado ou perspectiva-se a utilização intravenosa de doses altas de gamaglobulina; as hormonas sexuais; as toxinas conjugadas e os anticorpos monoclonais anti-linfócito. Entre as técnicas de imunomodulação inespecífica não farmacológica destacam-se as novas técnicas de aferese, a irradiação linfóide total e a manipulação dietética.

A administração intravenosa de doses altas de gamaglobulina que tão útil se tem revelado na purpura trombocitopé-

nica e na anemia hemolítica auto-imunes refractárias à administração de corticoesteróides em doses elevadas, tem sido experimentada na artrite reumatóide e na artrite crónica juvenil com resultados desencorajadores.

No que diz respeito à terapêutica com hormonas sexuais, começam a surgir os estudos com a testosterona administrada em doentes do sexo masculino, parecendo os primeiros resultados encorajadores. O acetato de ciproterona normaliza a relação estrogénios/androgénios, mas os seus resultados na clínica têm tido pouco interesse.

Estão numa fase menos adiantada de investigação, os anticorpos monoclonais anti-linfócitos, as toxinas conjugadas (toxinas de pseudomonas + anticorpos monoclonais contra os receptores de IL2; toxinas de difteria + IL2 que tem uma acção citotóxica sobre o receptor da IL2; ricina associada a anticorpos monoclonais anti-CD5), e a vacinação de células T usando estas células atenuadas, visando induzir uma resposta imunológica pelo indivíduo tratado contra as suas células T patogénicas responsáveis por lesões de tecidos alvo.

Das novas técnicas de aferese afigura-se-nos que a criafere se é susceptível de se vir a firmar em alternância às outras técnicas de aferese. Com efeito, na criafere há remoção por filtração e crioprecipitação de substâncias de alto peso molecular (≥ 100.000 daltons), tornando desnecessária a substituição do plasma por plasma fresco congelado ou albumina humana. Assim, esta técnica para além de mais barata, não remove os factores de coagulação.

A irradiação linfóide total efectuada até hoje tem sido desastrosa (mortes, neoplasias, sépses, etc). Perspectiva-se agora o uso de doses de radiação dez vezes menores e sem irradiação do baço. À manipulação dietética fizemos-lhe já alusão, mas interessa acrescentar que nos modelos murinos de lupus as dietas com forte restrição calórica se acompanham de menor formação de autoanticorpos e, implicitamente, de imunocomplexos.

A imunomodulação específica pode ter como alvo as células apresentadoras de antígeno, os marcadores de superfície dos linfócitos T, os marcadores de superfície dos linfócitos B e, ainda, as citocinas, nomeadamente a interleucina 1, o factor de necrose tumoral, e as interleucinas 2 e 3.

Contra as células apresentadoras de antígenos podem empregar-se anticorpos monoclonais anti-Ia (ratinho), e anticorpos monoclonais anti-DR no Homem.

Contra os marcadores de superfície dos linfócitos T podem utilizar-se anticorpos monoclonais anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4 e anti-CD5. De referir que há já trabalhos com os anticorpos monoclonais anti-CD4 com excelentes resultados, boa tolerância e rapidez de acção.

Contra os marcadores de superfície dos linfócitos B podem dirigir-se anticorpos monoclonais anti-CD5B (as células CD5B tem grande importância na patogenia da artrite reumatóide e, sobretudo, na génese das neoplasias de células B associadas às doenças difusas do tecido conjuntivo), e os anticorpos monoclonais anti-idiotipo.

A interleucina 1 e o factor de necrose tumoral podem ser bloqueados utilizando quer anticorpos monoclonais anti-IL1 e anti-T.N.F. (tumoral necrosis factor); quer anticorpos monoclonais dirigidos aos receptores de IL1 e do T.N.F.; quer, ainda, empregando inibidores da IL1 e do T.N.F.

A interleucina 2 pode ser bloqueada utilizando, igualmente, anticorpos monoclonais anti-IL2, ou empregando anticorpos monoclonais anti-TAC, ou seja, contra os receptores de IL2.

A interleucina 3, que é o factor de estimulação de colónias, pode ser de grande utilidade na síndrome de Felty.

Outras medidas de intervenção imunológica são o interferon γ ou imune, que estimula a actividade dos macrófagos, das células T e das células NK (natural Killer); o transfor-

ming growth factor β (T.G.F. β) que inibe a proliferação dos linfócitos e a expressão celular dos antígenos DR; os anticorpos monoclonais anti-sinoviocitos reumatóides acoplados a substâncias citotóxicas; as substâncias que bloqueiem o tráfego dos linfócitos do sangue periférico para a sinovial, impedindo a aderência às células endoteliais vasculares como, por exemplo, o interferão $\gamma 2$; as globulinas antitímocito que conduzem a uma depleção de células T; os antígenos susceptíveis de activar as células T supressoras; a β endorfina que estimula a produção de células T citotóxicas e de células NK e a endorfina que diminui a produção de anticorpos.

Destas novas possibilidades terapêuticas há já como referimos estudos muito promissores com a testosterona e, sobretudo, com os anticorpos monoclonais anti-CD4, com o T.G.F. β e com as globulinas anti-tímocito.

BIBLIOGRAFIA

- HESS E.V., LUGGEN M.E.: Remodeling the pyramid. A concept whose time has not yet come. *The Journal of Rheumatology*, 1989; 16: 9: 1175-1176.
- PINCUS T., CALLAHAN L.F.: Remodeling the pyramid or remodeling the paradigms concerning rheumatoid arthritis. Lessons from Hodgkin's disease and coronary artery disease. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 12: 1582-1585.
- KANTOR T.G.: Order out of Chaos: the primary mission of the pyramid. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 12: 1580.
- KLIPPEL J.H.: Winning the battle, losing the war? Another editorial about rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 9: 118-122.
- KAHN M.F.: Doit-on revoir la stratégie générale du traitement de la polyarthrite rhumatoïde? *Revue du Rhumatisme*, 1990; 57 (3 bis): 292-296.
- WILSKE K.R., HEALEY L.A.: Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17, Supplement 25: 4-7.
- WARD J.R.: Earlier intervention with second line therapies. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17, suppl, 25: 18-23.
- FRIES J.M.: Safety issues related to D.M.A.R.D. Therapy. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17, suppl, 25: 14-17.
- BELCH J.: Fish oil and rheumatoid arthritis: Dose a herring a day keep rheumatologists away? *Annals of Rheumatic Diseases*, 1990; 49: 71-72.
- BUCHANAN H.M., PRESTON S.J., BROOKS P.M., et al.: Is diet important in rheumatoid arthritis? *British Journal of Rheumatology*, 1991; 30: 125-134.
- HEALEY L.A., WILSKE K.R.: Evaluating combination drug therapy in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1991; 18: 5: 641-642.
- THOULD A.K., SIMON G.: Assessment of radiologic changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Diseases*, 1965; 25: 220-228.
- BOOK A., CORBETT M.: Radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Diseases*, 1977; 36: 71-73.
- SCOTT D.L., COULTON B.L., BACON P.A., et al.: Methods of x-ray assessment in rheumatoid arthritis: a re-evaluation. *British Journal Rheumatology*, 1985; 24: 34-39.
- FUCHS H.A., KAYE J.J., CALLAHAN L.F., et al.: Evidence of significant radiologic erosions in rheumatoid arthritis with in the first 2 years of disease. *The Journal of Rheumatology*, 1989; 16: 585-591.
- MCCARTY D.J.: Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 9: 1115-1118.
- FURST D.E., KREMER J.M.: Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1988; 31 (3): 305-314.
- BRIDGES S.L., ALARCÓN G.S., KOOPMAN W.J.: Methotrexate-induced liver abnormalities in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1989; 16: 9: 1180-1183.
- KREMER J.M., LEE R.G., TOLMAN, K.G.: Liver histology in arthritis patients receiving long term methotrexate therapy. *Arthritis and Rheumatism*, 1989; 32 (2): 121.
- Methotrexate in rheumatoid arthritis. Feedback on American College of Physicians Guidelines. *Annals of Internal Medicine*, 1989; 110 (8): 581-583.
- HUGHES G.R.V.: Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals Rheumatic Diseases*, 1990; 49: 275.
- PAULUS H.E.: The use of combinations of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1990; 33 (1): 113-120.
- JAFFE I.A.: Combination therapy of rheumatoid arthritis—rationale and overview. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17, suppl 25: 24-27.
- BROOKS P.M., SCHWARZER A.C.: Combination chemotherapy in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1991; 50: 507-509.
- BAUM S.K., TRACY I.C., HENDERSON E.H., ALARCÓN G.S.: Combination of disease — modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, 1991; 4 (1): 48-51.
- QUEIROZ M.V.: Associação de azatioprina e sais de ouro no tratamento da artrite reumatóide (Abst). 3.º Congresso Latino e Português de Reumatologia. Lisboa. 1978.
- SIEVERS K., HURRI L.: Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. *Acta Reumatol Scand*, 1963; 9: 48-55.
- BUNCH T.W., O'DUFFY J.D., TOMPKINS R.B., O'FAL-LON W.M.: Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1984; 27: 267-276.
- TAGGART A., HILL J., ASBURG C., et al.: Sulphasalazine alone or in combination with D-Penicillamine in rheumatoid arthritis. *British Journal Rheumatology*, 1987; 26: 32-36.
- MCKENNA F., HOPKINS R., HINCHCLIFFE K., et al.: Gold and penicillamine, alone and in combination in active rheumatoid arthritis (abst.). 16th International Congress of Rheumatology. Sydney. Austrália. 1985.
- CSUKA M., CARRERA G., MCCARTY D.: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine: a follow up study. *JAMA*, 1986; 255: 2315-2319.
- BIRO J., SEGAL A., MACKENZIE A., et al.: The combination of methotrexate and azathioprine for resistant rheumatoid arthritis (abst.). *Arthritis and Rheumatism*, 1987; (supplement 4) 30: 518.
- MCKENDRY R.J.R.: Azathioprine and methotrexate as combination chemotherapy in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17 suppl. 25: 28-33.
- WEISMAN M.H.: Natural history and treatment decisions in rheumatoid arthritis revisited. *Arthritis Case and Research*, 1989; 2 (3): 575-583.
- ZIFF M.: Rheumatoid arthritis — Its Present and Future. *The Journal of Rheumatology*, 1990; 17: 2: 127-133.
- BREEDVELD F.C., DE VRIES R.R.P.: Possibilities for the immunotherapy of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 1990; 9 (2): 171-175.
- SANY J.: Cytokines et polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 1990; 57 (3 bis): 275-279.
- HOPKINS S.J.: Cytokines and eicosanoids in rheumatic diseases. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1990; 49: 207-211.
- HARRIS E.D.: Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *The New England Journal of Medicine*, 1990; 322 (18): 1277-1289.
- AREND W.P., DAYER J.M.: Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1990; 33 (3): 305-315.
- WENDLING D., WIJENES J., RACADOT E.: Utilisation thérapeutique d'un anticorps monoclonal anti CD4 dans la polyarthrite rhumatoïde réfractaire. *Revue du Rhumatisme*, 1991; 58 (1): 13-17.
- CUTOLO M., BALLEARI E., GIUSTI M.: Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 1991; 34 (1): 1.
- PANAYI G.S., LANCHBURG S.S., KINSJSLEY. First International Symposium on the immunotherapy of the rheumatic diseases. *British Journal of Rheumatology*, 1991; XXX, suppl 2.