

Artrite Reumatóide

Antiinflamatórios Não-Esteroidais, Prednisona, Antimaláricos, Sulfasalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximab

Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatóide é uma desordem auto-imune, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso¹. Quando apresenta envolvimento multissistêmico, a morbidade e a gravidade da doença são maiores. A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares. A prevalência estimada é de 1%^{1,2}, com incidência de 36:100.000 em mulheres e de 14:100.000 em homens³.

A atividade da doença leva em consideração 4 fatores básicos⁴:

- avaliação dos sintomas e estado funcional: graduação da dor articular, rigidez matinal e severidade da fadiga;
- avaliação do envolvimento articular e manifestações extra-articulares: as articulações devem ser avaliadas quanto ao edema, dolorimento, perda de movimento e deformidade. Manifestações extra-articulares, incluindo manifestações sistêmicas como febre, anorexia, náuseas e perda de peso, devem ser investigadas;
- marcadores laboratoriais: proteína C reativa e velocidade de eritrossedimentação (reatores de fase aguda) são marcadores inespecíficos que refletem grau de inflamação sinovial;
- estudos radiológicos: acompanhamento com radiografias após 6 a 12 meses de tratamento e sua comparação com as basais podem indicar atividade da doença (desenvolvimento ou piora de osteopenia e/ou erosões articulares e redução do espaço articular são indicativos de atividade da doença).

Quanto à severidade da doença, a artrite reumatóide costuma ser dividida em:

- leve: paciente apresenta artralgiás, em pelo menos 3 articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatóide costumeiramente negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem ao estudo radiográfico;
- moderada: paciente com 6 a 20 articulações acometidas, comumente a doença é restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatóide, evidência de inflamação ao estudo radiográfico;
- grave: mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação dos reatores de fase aguda, anemia de doença crônica, hipoalbuminemia, fator reumatóide positivo, estudos radiográficos demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular.



2. CLASSIFICAÇÃO CID10

- M05.- Artrite reumatóide soro-positiva
- M06.- Outras artrites reumatóides

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais característicos, dados laboratoriais e achados radiológicos¹.

3.1. Critérios diagnósticos de artrite reumatóide

3.1.1. Orientação para Classificação

- a) quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo artrite reumatóide;
- b) pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, não sendo considerados para inclusão neste protocolo.

3.1.2. Critérios *

- a) rigidez matinal: rigidez articular e periarticular durando pelo menos 1 hora antes de máxima melhora;
- b) artrite em 3 ou mais áreas: pelo menos 3 áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular;
- c) artrite de articulações das mãos (interfalangianas proximais ou metacarpofalangianas) ou punhos;
- d) artrite simétrica: comprometimento simultâneo bilateral;
- e) nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justarticular;
- f) fator reumatóide sérico;
- g) alterações radiológicas: erosões localizadas ou osteopenia justarticular em radiografias de mãos e punhos.

* Critérios: “a” até “d” devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas. O médico deve ter observado os critérios “b” até “e”.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Para inclusão no Protocolo de Tratamento o paciente deve preencher os critérios diagnósticos relacionados no item 3. Radiografia de mãos e punhos e fator reumatóide são necessários caso o paciente não apresente os quatro critérios clínicos descritos acima. VSG e proteína C reativa são necessários para acompanhamento da resposta terapêutica.

5. TRATAMENTO

O manejo do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e severidade, devendo-se ser mais agressivo no tratamento quanto mais agressiva for a doença^{1,2,5}. Medidas não-farmacológicas são de extrema importância, principalmente a educação do paciente em relação a sua doença.

Para casos leves, o uso de antiinflamatórios não-esteróides pode ser feito inicialmente de forma isolada. É aconselhável, entretanto, o uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) desde o momento do diagnóstico.

Para casos refratários, o uso de corticosteróides em baixa dose (correspondente a 2,5-10mg de prednisona) pode ser benéfico⁶⁻¹⁰.

Em casos avançados em que o componente algíco é importante, o uso de analgésicos simples e/ou antidepressivos tricíclicos pode trazer alívio. O uso de opióides pode se fazer necessário em alguns pacientes⁵.

Estudos sobre o uso de drogas modificadores do curso da doença são abundantes.

Uma revisão sistemática que avaliou o uso de hidroxiquina observou que ela foi capaz de melhorar, em relação ao placebo, o número de articulações edemaciadas e sensíveis, o escore de dor, a avaliação global pelo paciente e pelo médico e a velocidade de eritrossedimentação¹¹.

Dois revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico subsequente¹²⁻¹⁴

observaram que a sulfasalazina é mais efetiva do que o placebo em reduzir a atividade da doença e a inflamação articular, o escore de dor e a impressão clínica global.

Metotrexato foi comparado com placebo em uma metanálise que incluiu 5 ensaios clínicos randomizados e 161 pacientes. Benefício foi demonstrado para edema e sensibilidade das articulações, escore de dor, avaliação global pelo paciente e pelo médico e estado funcional¹⁵. Estudos observacionais¹⁶⁻¹⁹ referem ser o metotrexato a mais bem tolerada das DMCD.

Leflunomida é uma droga relativamente nova que tem demonstrado benefício no tratamento da artrite reumatóide. Em uma metanálise²⁰, demonstrou melhorar a qualidade de vida e reduzir a progressão radiológica em relação ao placebo.

Azatioprina teve seu benefício associado à diminuição do escore de articulações edemaciadas em uma análise²¹. Seu perfil de efeitos adversos a coloca como uma alternativa quando da não-resposta a outras DMCD.

Benefício sobre estado funcional, sobre o número de articulações edemaciadas e doloridas e sobre redução da progressão radiológica foi demonstrado pela ciclosporina²². A toxicidade, entretanto, limita sua utilização para pacientes com doença não-responsiva a outras DMCD.

Ensaio clínico e metanálises comparando as diversas DMCD entre elas não demonstraram superioridade significativa de nenhuma delas^{14,23-28}. A toxicidade das drogas, aliada à sua experiência de uso, norteia a escolha, fazendo com que a hidroxiquina, a sulfasalazina e o metotrexato sejam os medicamentos que detêm a melhor relação risco-benefício, sendo assim as preferidas.

5.1. Orientações gerais

Os pacientes portadores de artrite reumatóide deverão ser orientados a:

- participar de grupos de apoio a pacientes artríticos, principalmente aqueles reconhecidos pelo Ministério da Saúde
- participar de programa de proteção articular orientado por terapeuta ocupacional e/ou fisioterapeuta;
- realizar exercícios para preservação de tônus muscular e manutenção da amplitude e função articular, no período intercrises, orientados por fisioterapeuta e/ou educador físico;
- manter repouso articular durante as crises e aplicar gelo.

5.2. Fármacos

5.2.1. Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE)

Não existe diferença de eficácia antiinflamatória entre os AINEs atualmente disponíveis. Os inibidores mais seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2) estão associados a uma menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais quando comparados com AINEs não-seletivos^{29,30}. Entretanto, este benefício é perdido quando os pacientes fazem uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico³⁰. Redução significativa das taxas de complicações gastrointestinais associadas aos AINEs não-seletivos são conseguidas com a associação de drogas protetoras gástricas (inibidores da bomba de prótons e antagonistas H₂)³¹.

O uso de inibidores seletivos da COX-2 parece estar associado a um aumento na incidência de fenômenos oclusivos vasculares, tais como infarto do miocárdio, em observação a ser explorada por estudos específicos e no momento sem conclusões definitivas na literatura médica²⁹.

Desta forma, para pacientes que não sejam portadores de cardiopatia isquêmica, que não estejam fazendo uso de ácido acetilsalicílico e que apresentem alto risco para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais (como história prévia de úlcera gastroduodenal documentada, hemorragia digestiva ou perfuração gastroduodenal) pode-se utilizar inibidores da COX-2.

5.2.2. Antimaláricos

Dose: inicia-se com hidroxiquina: 400 mg/dia; difosfato de cloroquina: 250 mg/dia, até efeito máximo (usualmente 8-12 semanas). Após, a dose pode ser reduzida pela metade.



Contra-indicação: para pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual atribuídas a cloroquinas. A incidência de depósitos retinianos é bem menor com o uso da hidroxicloroquina.

Monitorização: o efeito máximo pode levar de 3 a 6 meses; devem ser realizados exames oftalmológicos no início do tratamento e a cada 6 meses, além de contagem de células brancas. Depósitos na córnea não constituem contra-indicação à manutenção do tratamento, já que sofrem reabsorção espontânea mesmo na vigência do uso de antimaláricos. Estas drogas não são hepatotóxicas.

5.2.3. Sulfasalazina

Dose: inicia-se com 0,5 a 1 g/dia aumentando 0,5 g semanalmente até 1 g 3 a 4 vezes ao dia. Depois de alcançado o efeito, em geral após 2 a 3 meses de uso continuado, a dose pode ser reduzida para 2 g/dia em doses divididas para a manutenção.

Contra-indicação: para pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da sulfasalazina, portadores de porfiria, obstrução de aparelho digestório ou geniturinário.

Monitorização: o efeito costuma ser alcançado em 1 a 2 meses. Deve haver monitoramento de hemograma (risco de leucopenia e agranulocitose) e provas hepáticas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses, mensal nos 3 meses subseqüentes e a cada 3 meses após¹⁰. Monitorizar exame de urina pelo risco de formação de cálculos. Aumentar a ingesta hídrica. Eventualmente alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio, 1 colher de sopa ao dia.

5.2.4. Metotrexato

Dose: inicia-se com 7,5 mg/semana, podendo ser aumentada até 25 mg/semana se não houver resposta após 6-8 semanas de tratamento. Havendo resposta, o intervalo de dose pode ser aumentado para cada 2 semanas.

Contra-indicação: para pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave, em pacientes com supressão da medula óssea, em mulheres grávidas e em etilistas.

Monitorização: provas de lesão hepática (ALT, AST), leucograma e contagem de plaquetas devem ser realizados mensalmente. A administração do metotrexato pode ser associada ao uso de ácido fólico (1-2 mg/dia) para minimizar efeitos adversos nos pacientes que os apresentarem³².

5.2.5. Azatioprina

Dose: inicia-se com 1 mg/kg/dia por 6-8 semanas aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até resposta ou até 2,5 mg/kg/dia.

Contra-indicação: para mulheres grávidas.

Monitorização: leucograma, contagem de plaquetas, bilirrubinas e fosfatase alcalina devem ser realizados.

5.2.6. Leflunomida

Dose: inicia-se nos primeiros 3 dias de tratamento com 100mg ao dia, por via oral. Após o 3º dia, 20mg ao dia. Alguns pacientes respondem de forma consistente à dose de 10 mg ao dia. A dose pode também ser diminuída para 10 mg ao dia para pacientes que não tolerem os 20 mg.

Contra-indicação: para mulheres grávidas.

Monitorização: devem ser avaliadas as transaminases (ALT, AST) antes do início do tratamento e mensalmente durante a fase inicial. Permanecendo normais, pode haver aumento do intervalo da monitorização.

5.2.7. Ciclosporina

Dose: inicia-se com 2,5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 tomadas. A dose pode ser aumentada em 0,5-0,75 mg/kg/dia se não houver resposta adequada em 8 semanas de tratamento. Novo incremento da dose pode ser realizado na 12ª semana de tratamento, se necessário, com uma dose máxima de 4 mg/kg/dia. Não havendo resposta até a 16ª semana deve ser considerada falha terapêutica.

Contra-indicação: para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade.

Monitorização: devem ser avaliadas a pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) no início do tratamento. Estas avaliações devem ser repetidas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento. Se houver o desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25 a 50% da dose de ciclosporina. Persistindo hipertensão após esta redução, o tratamento deve ser descontinuado.

5.2.8. Infiximab

Dose: inicia-se com 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguida da mesma dose (3 mg/kg) na 2ª e 6ª semanas e, após, a cada 8 semanas. Deve sempre ser utilizado conjuntamente com metotrexato⁵.

Contra-indicação: para mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses [ou indefinidamente se em prótese que não foi retirada], infecções pulmonares persistentes ou recorrentes, esclerose múltipla, tuberculose não adequadamente tratada), em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de 10 anos).

Monitorização: acompanhar o surgimento de sinais de infecção, principalmente tuberculose.

5.3. Tratamento da artrite reumatóide leve³³

5.3.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Analgésicos comuns (paracetamol) conforme necessidade
- O uso de DMCD (antimaláricos ou sulfasalazina)

5.3.2. Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular (poucas articulações acometidas)

5.3.3. Sem controle após 3-5 semanas

- Tratamento como AR moderada

5.4. Tratamento da artrite reumatóide moderada³⁴

5.4.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Uso de DMCD (antimaláricos, sulfasalazina ou metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade

5.4.2. Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular

5.4.3. Sem controle após 3-5 semanas de tratamento

- Associa-se prednisona 7,5 mg/dia enquanto se aguarda por efeito máximo das DMCDs, tentando reduzir a dose após controle clínico.

5.4.4. Sem controle após período de efeito máximo da DMCD

- Tratamento como AR grave

5.5. Tratamento da artrite reumatóide grave³⁴

5.5.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Uso de DMCD (metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade



5.5.2. Se o paciente está febril, ou apresenta deterioração rápida apesar do tratamento

- Associa-se prednisona 5-20 mg/dia com redução da dose após 8-12 semanas, objetivando manter dose inferior a 10 mg/dia.

5.5.3. Não havendo resposta ao metotrexato em doses adequadas ou havendo contra-indicação para seu uso

- Utiliza-se a associação de sulfasalazina e antimaláricos, ou
- Azatioprina isoladamente, ou
- Leflunomida isoladamente, ou
- Ciclosporina isoladamente

5.5.4. Se não houver resposta a pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores

- Utilizam-se associações de DMCD
 - Metotrexato + antimaláricos, ou
 - Metotrexato + sulfasalazina, ou
 - Metotrexato + sulfasalazina + antimaláricos, ou
 - Metotrexato + ciclosporina, ou
 - Metotrexato + leflunomida

5.5.5. Se não houver resposta ao uso de pelo menos uma das associações do item 5.5.4

- Utiliza-se infliximab associado a metotrexato.

5.6. Benefícios esperados

- Alívio dos sintomas, diminuição de morbidade e de perda funcional.

5.7. Tempo de tratamento e critérios de interrupção de tratamento

O tratamento com antiinflamatórios deve ser mantido enquanto se observarem sinais inflamatórios e/ou o paciente apresentar dores articulares.

O uso de DMCD deve ser mantido indefinidamente.

Os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral devem ser suspensos temporariamente frente a gravidez e durante infecções graves. Devem ser suspensos indefinidamente se ocorrerem efeitos adversos significativos (desenvolvimento de malignidade, toxicidade grave relacionada à droga) ou se não houver resposta clínica significativa em 3 meses de tratamento⁵.

6. MONITORIZAÇÃO

Além da monitorização dos efeitos adversos dos medicamentos deve ser realizada a monitorização da atividade da doença, conforme abordado na Introdução deste Protocolo.

7. COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Gestor Estadual poderá constituir um Comitê Estadual de Especialistas para avaliação dos casos complicados em que a associação de duas ou mais DMCD estiverem indicadas ou o uso de antagonistas do fator de necrose tumoral for necessário.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., 1998.
2. ACR Clinical Guidelines Committee. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2002; 46:328-46.
3. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. Br J Rheumatol 1994;33:735-39

4. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al.* American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35
5. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. www.nice.org.uk em junho de 2002.
6. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
7. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
8. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low-dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;316:811-18.
9. Kirwan JR. Arthritis and rheumatism concil low dose glucocorticoid study group: the effect of glucocorticoids on joint destruction in rraa. *N Engl J Med* 1995;333:142-46.
10. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rraa. *Br J Rheumatol* 1998;37:930-36.
11. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
12. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
13. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, Docsa S. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26:2123-30.
14. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared to placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353:259-66.
15. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
16. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting anti-rheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14 year prospective evaluation of 1017 starts. *J Rheumatol* 1990; 17:994-1002.
17. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19:1885-94.
18. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993;36:297-306.
19. Suarez-Almazor ME, Soskoine CL, Saunders LD, Russell AS. Use of a second-line drugs in the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta: patterns of prescription and long-term effectiveness. *J Rheumatol* 1995;22:836-43.
20. Hewitson PJ, DeBroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25:295-302.
21. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
22. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell R. Cyclosporin for Rheumatoid Arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
23. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1449-61.
24. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity trade-offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1117-25.
25. Gotzsche PC, Podenphant J, Olesen M, Haiberg P. Meta-analysis of second-line drugs: sample size bias and uncertain benefit. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:587-94.
26. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Wells G, Shea B, Tugwell R. Meta-analysis of placebo controlled trials of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1998; 41:S153
27. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
28. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulus IA, Politi EN, Georgiou PE. Cyclosporin A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:695-701.
29. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-08.
30. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
31. Roston A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Uptodate Software.
32. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
33. Harris ED, Schur PH, Maine RN. Treatment of active rheumatoid arthritis – I. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2001.
34. Harris ED, Schur PH, Maine RN. Treatment of active rheumatoid arthritis – II. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2001.

