

Figuras e Factos da Reumatologia Moderna

Da Cortisona às Terapêuticas Biotecnológicas

1.^a parte*

**Trata-se do primeiro de quatro capítulos, que irão ocupar, além desta, as próximas três edições do Boletim Informativo.*

Não obstante antes de 1948 se terem verificado vários eventos importantes em Reumatologia, como a fundação da ILAR (International League Against Rheumatism), em 1927, a fundação da EULAR (European League Against Rheumatism), em 1946, os Serviços de Reumatologia da Mayo Clinic, em 1927, dirigido por Philip Hench, e os do Massachusetts General Hospital e da Harvard Medical School, em Boston, no ano de 1929, dirigidos por Walter Bauer e, ainda, o I Congresso Internacional de Reumatologia, em 1929, em Budapeste, secretariado por Luís de Papp, a meu ver, a História da Reumatologia Moderna começou em 1948, ano em que se descobriram a cortisona, os fatores reumatoídes e as células LE.

Foram estas descobertas que credibilizaram definitivamente a Reumatologia como especialidade e deram origem à multiplicação de Sociedades Científicas e Serviços de Reumatologia por todo o mundo, incluindo Portugal, onde em 1948 foi fundado por Assunção Teixeira e outros a Associação Portuguesa de Reumatologia que, anos mais tarde, em 1953, daria origem ao Instituto Português de Reumatologia.¹

1948 foi o “annus mirabilis” da Reumatologia.

A descoberta da cortisona

A história da descoberta da cortisona teve início em 1 de Abril de 1929, ano em que Hench verificou que a artrite crónica de uma mulher de 55 anos de idade começara a melhorar no dia seguinte ao aparecimento de icterícia nessa doente. A icterícia resolveu-se em 4 semanas e a artrite manteve-se melhorada durante 7 meses.

Em 1933, Hench descreveu detalhadamente sete doentes com artrite crónica infecciosa, designação usada à época para referir a artrite reumatoide, que melhoraram após ficarem ictéricas.³

Hench tentou reproduzir estes resultados administrando aos doentes com artrite

reumatoide sais biliares e mesmo transfundindo para estes doentes sangue de doentes com icterícia, mas não obteve os resultados pretendidos.⁴

Em 1938, Hench, que tinha uma casuística de 38 doentes idênticos aos sete descritos, verificou que outras situações como a gravidez, a infeção e o pós-operatório originavam resultados idênticos aos da icterícia, levando a uma remissão temporária da artrite. Na altura, Hench admitiu que estas remissões eram devidas a uma substância ainda desconhecida, a que chamou substância X, capaz de corrigir uma deficiência química ou, em alternativa, suscetível de ter uma ação anti-bacteriana.⁵

O conhecimento de que o pós-operatório levava a uma resposta da glândula supra-renal e que a fadiga da doença de Addison era idêntica à fadiga da artrite reumatoide levaram Hench a dedicar particular atenção a esta glândula endócrina.⁶

Nessa altura trabalhava, também, na Clínica Mayo, onde Hench dirigia o Serviço de Reumatologia, Edward Kendall, um bioquímico que, em 1914, havia isolado a tiroxina e que, em 1930, investigava a supra-renal.

Nos 15 anos seguintes, Kendall e Hench, na Clínica Mayo, e Tadeus Reichstein, na Suíça, isolaram e purificaram, até 1940, 28 compostos, quatro dos quais revelaram ações fisiológicas em experimentação animal, sendo um deles a 17 hidroxí-11 dehidrocorticosterona (composto E).

O composto E revelou-se eficaz na preservação da vida de animais adrenalectomizados, o que levou Hench a admitir que o composto E deveria ser a substância X.⁶

Entretanto, durante a 2ª Guerra Mundial, período em que Hench assumiu a direção do Serviço de Reumatologia do exército norte-americano, correram rumores de que os pilotos da Força Aérea Alemã (Luftwaffe) voavam a altitudes superiores a 40.000 pés, graças às injeções de extratos de supra-renal.



Mário Viana de Queiroz

Reumatologista

A História da Reumatologia Moderna começou em 1948, ano em que se descobriram a cortisona, os fatores reumatoídes e as células LE

Bibliografia

1. Viana de Queiroz M, Hilton Seda – Quem foi Quem na História das Doenças Reumáticas – Lidel – Edições Técnicas Lda, 2008
2. Viana de Queiroz M, Hilton Seda – História da Reumatologia – Editora Kalligraphos, Porto Alegre, 2007
3. Hench PS – Analgesia accompanying hepatitis and jaundice in cases of chronic arthritis, fibrositis and sciatica pain – Proc. Staff Meet Mayo Clinic, 1933;8:430-7
4. Hench PS – Effects of spontaneous jaundice on rheumatoid arthritis. Attempts to reproduce the phenomena – Brit. Med. J. 1938;20:194-8
5. Lloyd M – Philip Showalter Hench. Rheumatology 2002;41:582-4
6. Hench PS – A reminiscence of certain events before, during and after the discovery of cortisone – Minnesota Med. 1953 (July):705-11



Devolve às mãos a vida “normal”

O primeiro anti-TNF subcutâneo, mensal, com eficácia demonstrada em AR, AP e EA¹

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM Nome do medicamento e forma farmacêutica Simponi 50 mg solução injectável numa caneta pré-cheia ou numa seringa pré-cheia. **Composição qualitativa e quantitativa** 1 caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 50 mg de golimumab. Cada caneta pré-cheia ou seringa pré-cheia contém 20,5 mg de sorbitol por dose de 50 mg. **Indicações terapêuticas** Artrite reumatoide (AR) moderada a grave em adultos com resposta inadequada a DMARDs, incluindo metotrexato (MTX) e AR ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com MTX. Artrite psoriática (AP) activa e progressiva em adultos com resposta inadequada a DMARDs. Espondilite anquilosante (EA) activa grave em adultos com resposta inadequada a terapêutica convencional. **Posologia e modo de administração** Os doentes tratados com Simponi devem receber o Cartão de Alerta do Doente. Simponi deve ser administrado por injeção subcutânea, 50 mg 1 vez por mês na mesma data todos os meses. **AR:** em associação com MTX. **AP:** isolado ou em associação com MTX. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. Tuberculose activa (TB) ou outra infecção grave como sepsis e infecções oportunistas. Falência cardíaca moderada ou grave (classe III/IV da NYHA). **Advertências e precauções especiais de utilização** Infecções bacterianas (incluindo sepsis e pneumonia), micobacterianas (incluindo TB), fúngicas invasivas e infecções oportunistas (tuberculose, reativação do vírus da hepatite B). Tuberculose [antes de iniciar o tratamento com Simponi, todos os doentes devem efetuar um rastreio de tuberculose, tanto activa como inativa ("latente"). Os doentes em tratamento com Simponi devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose activa, incluindo doentes com resultado negativo para a tuberculose latente, doentes a fazer tratamento para a tuberculose latente ou doentes que foram tratados anteriormente para a infecção tuberculosa. Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão de Alerta do Doente] Reativação do vírus da Hepatite B. Neoplasias malignas e linfoproliferativas. Neoplasias malignas em pediatria. Linfoma e leucemia. Outras neoplasias malignas para além de linfoma Cancro da pele. Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Acontecimentos neurológicos. Cirurgia. Imunossupressão. Processos autoimunes. Reações hematológicas. Administração concomitante de antagonistas do TNF e anacina. Administração concomitante de antagonistas do TNF e abatacept. Mudança entre DMARDs biológicos. Vacinações. Reações alérgicas. Sensibilidade ao látex. Populações Especiais (Doentes idosos ≥ 65 anos, Insuficiência renal e hepática). Excipientes [Simponi contém sorbitol (E420). Do-

entes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, não devem administrar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação. Não é recomendada a associação de Simponi e anacina ou abatacept. Não devem ser administradas vacinas vivas concomitantemente com Simponi. Embora a utilização concomitante de MTX resulte no aumento da concentração sérica de Simponi no estado estacionário em doentes com AR, AP e EA, os dados não sugerem a necessidade de ajustes posológicos tanto para Simponi como para o MTX. **Efeitos indesejáveis Muito Frequentes** Infecção do trato respiratório superior (rinofaringite, faringite, laringite e rinite) **Frequentes** Infecções bacterianas (ex: celulite), infecções virais (ex: influenza e herpes), bronquite, sinusite, infecções fúngicas superficiais, anemia, reações alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidade, urticária), positividade para autoanticorpos, depressão, insónia, tonturas, parestesia, cefaleias, hipertensão, obstipação, dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, náuseas, aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST), alopecia, dermatite, prurido, exantema, pirexia, astenia, reação no local de injeção (tais como eritema no local de injeção, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação e parestesia), perturbação da cicatrização, desconforto torácico. **Titular de AIM** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Países Baixos **Data de Revisão do texto** 03/2013 **Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Caneta pré-cheia e Seringa pré-cheia: Medicamento participado a 100% ao abrigo do Despacho nº18419/2010. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM ou o seu representante, Merck Sharp & Dohme, Lda.**

1. SIMPONI® Resumo das características do produto. Novembro 2012

AR = artrite reumatóide;
AP = artrite psoriática;
EA = espondilite anquilosante

1 x mês
Simponi[®]
golimumab



Da esquerda para a direita: Edward Kendall (1886-1972), Tadas Reichstein (1897-1996) e Philip Hench (1896-1965) venceram o prémio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1950 pelo uso das hormonas da glândula supra-renal.

Por essa altura, os alemães importaram milhares de glândulas supra-renais oriundas de gado argentino.⁷

Estes factos levaram os norte-americanos a acelerar a investigação em torno das supra-renais.

Depois da II Guerra Mundial, Kendall e Sackett, dos laboratórios E Merck, produziram grandes quantidades de composto E, tendo a Merck investido 14 milhões de dólares, o que levou este laboratório a distribuir 9g de composto E por três grupos de investigação sediados, respetivamente, em Boston, Nova Iorque e Rochester.⁸

Hench e o seu colaborador Slocumb utilizaram pela 1ª vez o composto E numa doente de 29 anos de idade, com artrite reumatoide, chamada Mrs. Gardner, que se recusava a ter alta da Clínica Mayo porque após 2 meses de internamento não registava quaisquer melhoras.⁹ Tratava-se de uma artrite reumatoide grave, erosiva, com 5 anos de evolução que confinava a doente a uma cadeira de rodas.

Hench e Slocumb administraram-lhe a primeira injeção de 40 mg de composto E em 21 de Setembro de 1948. Após 4 dias de administração de 100 mg/dia do composto E, a doente caminhava livremente, saindo do hospital pelo seu pé.

Nos meses imediatos foram tratados mais 15 doentes incluindo dois com ACTH que, entretanto, havia sido isolada.

Hench publicou pela primeira vez os seus resultados na reunião semanal das 4ªs feiras à noite da Clínica Mayo, no dia 13 de Abril de 1949.¹⁰ A sala de reuniões estava repleta e a apresentação incluiu filmes dramáticos antes e depois da administração do corticoesteróide, o que levou a audiência a ovacionar de pé Hench e colaboradores.

Apesar de Hench e Kendall sublinharem que o uso das hormonas da supra-renal era um trabalho de investigação¹¹, o New York Times e outros jornais para o grande público noticiaram amplamente o acontecimento.

O trabalho foi, posteriormente, apresentado no congresso ILAR 1949, em Nova Iorque e, em 1950, Hench, Kendall e Reichstein venceram o prémio Nobel de Medicina e Fisiologia.¹²

Como se comprova, a descoberta da cortisona tem uma história de duas décadas e não foi obra do acaso.

Os fatores reumatoides

A história dos fatores reumatoides (anticorpos dirigidos contra as determinantes antigénicas do fragmento Fc da imunoglobulina G) começou em 1912, quando Billings sugeriu que a artrite reumatoide era uma resposta a várias infeções crónicas focais.¹³

Em 1920, Cecil e colaboradores, no Cornell Hospital, em Nova Iorque, verificaram que o soro dos doentes com artrite reumatoide aglutinava suspensões de estreptococos o que, mais tarde, foi comprovado ser um fenómeno inespecífico, fazendo cair por terra a teoria que sustentava terem os estreptococos um papel na etiopatogenia da doença.¹⁴

Em 11 de Dezembro de 1937, Waaler, ao adicionar soro de um doente com artrite reumatoide a glóbulos rubros de carneiro, previamente sensibilizados com IgG de coelho, verificou a aglutinação destes, o mesmo não acontecendo quando o soro do mesmo doente era junto a glóbulos vermelhos de carneiro não sensibilizados por anticorpos de coelho.

Esta observação foi, posteriormente, confirmada no soro de outros doentes com artrite reumatoide e apresentada ao III Congresso Internacional de Microbiologia, que decorreu em Nova Iorque, em Setembro de 1939, e descrito por extenso num artigo divulgado por Waaler, em 1940.¹⁵

Em 1948, Rose, Ragan, Pearce e Lipman confirmaram as observações de Waaler.¹⁶

Em 1955, Heller verificou que a Imunoglobulina IgG humana podia substituir o soro de coelho na reação de Waaler-Rose e, em 1956, Singer e Plotz, introduziram a técnica de fixação do latex (RA Test), em que os glóbulos rubros de

A descoberta da cortisona tem uma história de duas décadas e não foi obra do acaso

7. Le Fanu. The rise and fall of modern medicine – Little Brown, 1999
8. Heteny G, Karsh J – Cortisone therapy: a challenge to academic medicine in 1949-1952 – Perspect. Biol. Med. 1997;40:426-39
9. www.mayo.edu/pmts/mc 4400-mc 4449
10. Hench PS, Kendall E, Slocumb CH et al – The effect of a hormone of adrenal cortex (17-hidroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. – Proc. Staff Meet Mayo Clinic 1949;24:181-97
11. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH et al – Effect of cortisone and acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and other conditions – Arch. Int. Med. 1950;85:545-666
12. Hench Ps – The reversibility of certain rheumatic and non rheumatic conditions by the use of cortisone or the pituitary adrenocorticotrophic hormone: Nobel lecture in les Prix Nobel en 1950 – Stockholm, PA. Norsted Soner 1951, pp 195-223
13. Christian CL – The discovery of rheumatoid factor.II. Christian CL – The discovery of rheumatoid factor.II. Rose, Ragan, Pearce and Lipman – Clin. Exp. Rheumatol. 1998;3345-349
14. Mannik M – Rheumatoid factors – The discovery and the possible role in pathogenesis of rheumatoid arthritis – Landmark Advances in Rheumatology, Ed. McCarty D, Ed. American Rheumatism Association. Atlanta, 1984
15. Waaler E – On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles – Acta Pathol. Microbiol. Scand 1940;17:172-88
16. Rose HM, Ragan C, Pearce E et al – Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis – Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948;68:1-6



Da esquerda para a direita: C. H. Slocumb, Edward Kendall, Philip S. Hench e H. F. Polley a examinar uma doente na Clínica Mayo.

Em 1959, Kunkel e colaboradores demonstraram haver uma reação específica entre o DNA purificado, atuando como antígeno, e a gamaglobulina em doentes com lúpus atuando como anticorpo

carneiro eram substituídos por partículas de latex recobertas por IgG humana.¹⁴

Os fatores reumatoides até aqui descritos são os fatores reumatoides IgM, que são os anticorpos de maior peso molecular existente. Em 1961, Kunkel e colaboradores descreveram os fatores reumatoides IgG17, sendo posteriormente descritos os fatores reumatoides IgA, IgD e IgE.

Como foi inicialmente descrito por Kunkel¹⁷, os fatores reumatoides podem ser detetados no soro de doentes não reumáticos como, por exemplo, nas hepatites agudas, malária, lepra, tuberculose, sífilis, endocardite bacteriana sub-aguda, doenças hepáticas crônicas e outras. Também podem surgir em indivíduos saudáveis, mas de um modo geral nas doenças não reumáticas os seus títulos são, por via de regra, baixos, sendo a sua presença na artrite reumatoide quase sempre em títulos elevados.¹⁸

Os fatores reumatoides têm, provavelmente, na sua origem uma ativação policlonal das células B, que pode estar associada a uma falência funcional das células T supressoras e ao antígeno HLA-DR4. Efetivamente, na sua tese de doutoramento, Viana de Queiroz demonstrou uma correlação significativa entre os fatores reumatoides IgM e o antígeno HLA-DR4 em doentes com artrite reumatoide sero-positiva, contrariamente ao que se verificava em doentes com artrite reumatoide sero-negativa.¹⁹

No que concerne às células LE, as mesmas foram descritas pela primeira vez, em 1948, por Malcom Hargraves e Robert Morton, dois hematologistas e Helen Richmond, uma técnica de laboratório.²⁰

Nessa altura assistia-se a um período de intensa avaliação diagnóstica da medula óssea na Clínica Mayo e os três autores referidos observaram dois fenómenos novos e raros em várias preparações de medula óssea, a que chamaram "tart" cell e "LE" cell; a "tart" cell era assim designada para evitar confusão com a "LE" cell, morfológicamente idêntica.

As "tart" cells eram histiócitos e, eventualmente, eosinófilos, com um núcleo fagocitado e, em alguns casos, um terceiro núcleo. Surgiram na

medula óssea em número superior ao normal em doentes com linfoblastoma e metástases de carcinoma.

As "LE" cells eram polimorfonucleares com núcleos fagocitados e digeridos, presentes no início, exclusivamente, na medula óssea de 25 doentes com lúpus eritematoso sistémico confirmado ou suspeito.

Mais tarde as células LE foram evidenciadas no sangue periférico, em 1949,²¹ e, posteriormente, no líquido articular, no liquor e nos derrames pleurais e pericárdicos.²²

Em 1949, Haserick e Bortz²² colocaram a questão de se saber se o fenómeno das células LE era uma alteração citológica primária ou, se pelo contrário, era secundário a um constituinte do lúpus eritematoso sistémico, tendo depois de várias experiências descoberto que eram secundários a um fator existente no plasma de doentes com lúpus, que hoje se sabe ser um anticorpo anti-histonas.²³

Cedo se verificou que as células LE não eram específicas de lúpus eritematoso sistémico, tendo Hargraves referido que o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico teve de ser questionado clinicamente em mais de 25 casos observados.²⁴

Depois dos trabalhos pioneiros de Hargraves, vários investigadores em diferentes partes do mundo constataram que o fator sérico do lúpus era uma gamaglobulina que reagia com núcleos isolados ou nucleoproteínas.^{25,26}

Em 1959, Kunkel e colaboradores demonstraram haver uma reação específica entre o DNA purificado, atuando como antígeno, e a gamaglobulina em doentes com lúpus atuando como anticorpo.²⁷

Verificou-se depois que essa gamaglobulina que reagia com o DNA era completamente diferente da gamaglobulina do fator LE, e era um anticorpo anti-desoxiribonucleoproteína.

O trabalho de Kunkel permitiu depois, na década de 50 do século passado, caracterizar vários anticorpos contra antígenos nucleares, tendo Tan tido um trabalho relevante na referida individualização.

Verificou-se, também, que alguns destes anticorpos antinucleares desempenhavam um papel relevante na patogenia de algumas doenças difusas do tecido conjuntivo, como são os casos dos anticorpos anti-DNA na nefrite lúpica, os anticorpos anti-Jo-1 na polimiosite com artrite e alveolite fibrosante e os anticorpos anti-SSA no lúpus neonatal com bloqueio cardíaco.²⁸ ■

Este artigo continua na próxima edição do Boletim Informativo.

17. Kunkel H.G., Muller-Eberhard H.J., Fudenberg H.H. et al - Gamma globulin complexes in rheumatoid arthritis and certain other conditions - J. Clin. Invest. 1961;40:117-129
18. Viana de Queiroz M - Artrite Reumatoide, Vol. 2. - Ed. Lidel-livros técnicos Lda. Lisboa 2002
19. Viana de Queiroz M - Artrite Reumatoide. Contribuição para o Estudo da sua Etiopatogenia e Clínica. - Edição do Autor. Lisboa 1983
20. Hargraves M.M., Richmond H., Morton R - Presentation of two bone marrow elements the "tart" cell and the "LE" cell - Proc. Staff Meet Mayo Clinic 1948;23:25-8
21. Sundberg R.D., Lick N.B - LE cells in the blood in acute disseminated lupus erythematosus - J. Invest.Dermatol 1949;12:83-4
22. Hepburn A.L - The LE Cell - Rheumatology 2002;40:826-7
23. Haserick J.R., Sundberg R.D. - Normal bone marrow inclusion phenomena induced by lupus erythematosus plasma
24. Hargraves M.M - Discovery of the LE Cell and its morphology - Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1969;44:579
25. Cappellini R., Polli E., Celada FA - DNA reacting factor in serum of patients with lupus erythematosus diffuse - Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1957;96:572
26. Holman H.R., Kunkel H.G. - Affinity between lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein - Science 1957; 126:162
27. Deicher H.R., Holman H.R., Kunkel H.G. - The precipitin reaction between DNA and serum factor in systemic lupus erythematosus - J. Exp. Med. 1959;109:97
28. Tan EM - Autoantibodies to nuclear antigen (ANA): their Immunobiology and Medicine - Adv. Immunol. 1982;33:167