Ouro Coloidal no Tratamento da Artrite Reumatoide (AR)

Peter B. Himmel, Jorge D. Flechas, Guy E. Abraham

Os sais de ouro (aurotiolatos), que foram a terapia primária para AR ativa, têm diminuído em uso nos últimos anos devido à aparente falta de eficácia a longo prazo, efeitos colaterais tóxicos e início tardio da ação. Um de nós (GEA) postulou que o ingrediente ativo nos aurotiolatos é o ouro coloidal gerado pela desproporção in vivo, com subsequente agrupamento de ouro monoatômico, e que os efeitos colaterais eram causados pelos próprios aurotiolatos e pelo ouro trivalente gerado pela desproporção. Se essa hipótese for válida, esperar-se-ia que o ouro coloidal tivesse efeitos terapêuticos na AR e estivesse isento de efeitos colaterais.

Métodos:

10 pacientes (6 mulheres, 4 homens; idade média 50 +/- 3,16 (SE) com AR erosiva de longa data (9 de 10 soropositivos) receberam uma dose oral de 30 a 60 mg por dia de ouro coloidal (Aurasol®) por um período de 1 mês. Exames clínicos foram realizados semanalmente e estudos laboratoriais foram feitos nas semanas 1, 2 e 4. A toxicidade do ouro foi avaliada através de questionamentos aos pacientes sobre prurido, erupções cutâneas, úlceras orais, gosto metálico e distúrbios gastrointestinais. O sangue foi analisado para verificar queda em leucócitos, hemoglobina, contagem de plaquetas, ureia, creatinina ou elevação de eosinófilos; e a urina para proteinúria. A eficácia foi avaliada por um índice de contagem de 86 articulações para sensibilidade e inchaço das articulações: rigidez matinal; o Questionário Modificado de Avaliação de Saúde (MHAQII) por T. Pincus e uma ESR.

Resultados:

Melhorias estatisticamente significativas foram encontradas em cada exame semanal para sensibilidade e inchaço das articulações, começando com a primeira semana: de 58,8 para 18,2 ($p<0,01$) para sensibilidade; de 42,5 para 15,9 ($p<0,01$) para inchaço. O inchaço das articulações reduziu ainda mais para um valor de 13,0 ($p<0,001$) na semana 4. A fadiga dos pacientes diminuiu de 5,32 para 3,35 ($p<0,05$) ao longo do mês e uma sensação de satisfação na capacidade de realizar atividades foi aparente após 1 semana: de 3,1 para 2,5 ($p<0,01$) e persistiu. Nenhum teste laboratorial indicou toxicidade do ouro. Um paciente relatou 2 úlceras que desapareceram durante a terapia; 8 de 10 pacientes responderam ao ouro coloidal.

Conclusão:

Neste estudo piloto, o ouro coloidal (Aurasol®) mostrou ser de ação rápida (dentro de uma semana) ao reduzir a sensibilidade e o inchaço das articulações, sem efeitos colaterais, melhorando a sensação de satisfação na capacidade de realizar atividades e reduzindo a fadiga em 8 dos 10 pacientes com AR erosiva de longa data. O estudo continuará por um ano. Ensaios controlados mais definitivos devem agora ser realizados com o ouro coloidal.

Nota:

O estudo completou agora seu oitavo mês com todos os dez pacientes originais ainda matriculados. Os pacientes continuam a apresentar bons resultados sem efeitos colaterais significativos. Esses dados estão sendo compilados para serem submetidos para publicação.

Gestão da Artrite Reumatoide (AR): Justificativa para o Uso do Ouro Coloidal Metálico
Guy E. Abraham MD FACN e Peter B. Himmel MD

Em Impressão – Journal of Nutritional & Environmental Medicine (Dez. 1997)

Resumo
Os sais de ouro de ouro monovalente (AU I) com um ligante de ouro-enxofre (aurotiolatos) são a única forma de ouro atualmente em uso para o manejo da Artrite Reumatoide (AR). Os aurotiolatos têm sucesso limitado e estão associados a uma alta incidência de efeitos colaterais. O ouro metálico (AUo) é não-tóxico e utilizado extensivamente em odontologia. O ouro metálico monoatômico é gerado in vivo a partir de sais AUI, durante a oxidação para AU III. O ouro monoatômico tende a formar aglomerados de partículas coloidais. Postula-se que o ingrediente ativo na auroterapia é AUo e que os efeitos colaterais são causados por AU III. Para testar essa hipótese, 10 pacientes com AR erosiva de longa data, que não responderam ao tratamento anterior, foram recrutados de uma prática privada. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas antes da administração oral de 30 mg de ouro metálico coloidal diariamente, e depois semanalmente por 4 semanas e mensalmente por mais 5 meses. Não houve evidências clínicas ou laboratoriais de toxicidade em nenhum dos pacientes.

Os efeitos do ouro coloidal sobre a sensibilidade e o inchaço das articulações foram rápidos e dramáticos, com uma diminuição significativa em ambos os parâmetros após a primeira semana, que persistiu durante o período do estudo. As médias para sensibilidade e inchaço foram, respectivamente, para o pré e pós 1 semana = 58,8 e 18,2 ($p<0,01$); e 42,5 e 15,9 ($p<0,01$).

Após 24 semanas de administração de ouro, as médias foram 10 vezes menores que os níveis pré-tratamento, sendo respectivamente 5,4 e 3,3 para sensibilidade e inchaço. A duração da rigidez articular matinal (em horas) mostrou uma tendência de diminuição que atingiu significância estatística com médias pré e pós 24 semanas de 2,8 e 0,4, respectivamente ($p<0,01$).

O peso corporal médio após 24 semanas de ouro coloidal não foi significativamente diferente do valor médio pré-tratamento. Como um grupo, houve mudanças significativas na classe funcional ARA e na estimativa do médico sobre a atividade da doença. Os valores médios pré e pós 24 semanas foram 2,9 e 2,3 ($p<0,05$) para a classe funcional ARA; e 3,1 e 1,5 ($p<0,01$) para a estimativa do médico sobre a atividade da doença. Após 24 semanas de ouro coloidal, 3 pacientes (#5, #6, #7) estavam em remissão clínica. O status de trabalho melhorou em 3 pacientes (#3, #5, #6), com os resultados mais impressionantes no paciente #6, que passou de totalmente incapacitado para trabalho em tempo integral, e de classe IV ARA para classe I. Os citocinas inflamatórias IL-6 e TNFa foram significativamente suprimidas pelo ouro coloidal com valores médios pré e pós 24 semanas de 270 e 104 ($p<0,05$) para IL-6; e 207 e 74 ($p<0,05$) para TNFa.

Não houve evidências clínicas ou laboratoriais de toxicidade nos pacientes. Especificamente, nenhuma mudança foi observada em subconjuntos de leucócitos e plaquetas nos pacientes com AR, apoiando a ausência de citotoxicidade do ouro coloidal.

Não houve mudanças significativas em hemoglobina, hematócrito, testes de função hepática, ureia, creatinina sérica e urina nos pacientes com AR e os níveis desses parâmetros permaneceram dentro dos limites normais durante o período do estudo. Clinicamente, não houve relatos ou sinais de erupções cutâneas, estomatite, distúrbios gastrointestinais, reações vasomotoras, mialgias, artralgias, prurido, dor de cabeça ou gosto metálico. Avaliados individualmente, 9 de 10 pacientes melhoraram marcadamente após 24 semanas de ouro coloidal a 30 mg/dia.

Discussão

Em estudos realizados in vitro e in vivo, partículas de ouro coloidal metálico administradas são eventualmente sequestradas dentro de lisossomos de fagócitos, visíveis sob microscopia eletrônica (ME). Após a administração de aurotiolatos a pacientes com AR, partículas de ouro visíveis sob ME acumulam-se seletivamente nos lisossomos das células sinoviais e macrófagos. Acredita-se que a estabilização dos lisossomos por essas partículas de ouro desempenha um papel em suas ações terapêuticas. Análise de raio-x por sonda eletrônica de lisossomos revelou que a forma de ouro presente nos lisossomos obtidos de pacientes recebendo aurotiolatos está desprovida de átomos de enxofre e, portanto, não pode estar na forma de aurotiolatos. Como a desproporção de aurotiolatos gera ouro metálico monoatômico com diâmetro de 0,28 nm, um tamanho abaixo da resolução de ME, a única forma de as partículas de ouro nos lisossomos serem visíveis sob ME é por meio do agrupamento

Referências:

Forestier, J: La Chrysotherapie dans les Rhumatismes Chroniques, Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris, 1929; 44: 323-329.

1. Forestier, J: Rheumatoid Arthritis and its Treatment by Gold Salts, J. Lab. Clin. Med., 1935; 20: 827-840.
2. Empire Rheumatism Council: Gold Therapy in Rheumatoid Arthritis. Final Report of a Multicenter Controlled Trial. Ann. Rheum. Dis., 1961; 20: 315-324.
3. Geddes, DM, Brostoff, J: Pulmonary Fibrosis Associated with Hypersensitivity to Gold Salts, BMJ, 1976; 1: 1444.
4. Gould, PW, McCormack, PL, Palmer, DG: Pulmonary Damage Associated with Sodium Aurothiomalate Therapy, J. Rheumatol., 1977; 3: 181-182.
5. Scott, DL, Bradby, GV, Aitman, TJ, et. al.: Relationship of Gold and Penicillamine Therapy to Diffuse Intestinal Lung Disease, Ann. Rheum. Dis., 1981; 40: 136-141.
6. Belleli, A, Boiardi, L, Turniad, B, Brigari, C: Diffuse Intestinal Lung Disease Associated with Hypersensitivity to Gold Salt, Clin. Exp. Rheumatol., 1985; 3: 181-182.
7. Kay, AGL: Myelotoxicity of Gold, Br. Med. J., 1976; I: 1266-1268.
8. Coblyn, JS, Weinblatt, M, Holdsworth, D, Glass, D: Gold Induced Thrombocytopaenia; A Clinical and Immunogenetic Study of Twenty-Three Patients, Ann. Intern. Med., 1981; 95: 178-181.
9. Adachi, JD, Benson, WG, Kassam, Y: Gold Induced Thrombocytopaenia; 12 Cases and a Review of the Literature, Semin. Arthritis. Rheum., 1987; 16: 287-293.
10. Amos, RS, Bax, DE: Leucopaenia in Rheumatoid Arthritis: Relationship to Gold or SulphasalazineTherapy, Br. J. Rheum., 1988; 27: 465-468.
11. Madhok, R, Pullar, T, Capell, HA, Dawood, F, Sturrock, RD, Dick, HM: Chrysotherapy and Thrombocytopenia, Ann. Rheum, Dis., 1985; 44: 589-591.

12. Epstein, WV, Henke, CJ, Yelin, EH, Katz, PP: Effect of Parenterally Administered Gold Therapy on the Course of Adult Rheumatoid Arthritis, Ann. Int. Med., 1991; 114: 437-444.
13. Finkelstein, AE, Walz, DT, Batista, V, et. al.: Auranofin: New Oral Gold Compound for Treatment of Rheumatoid Arthritis, Ann. Rheum. Dis., 1976; 35: 251-257.
14. Pearson, RG: Hard and Soft Acids and Bases, J. of Amer. Chemical Society, 1963; 85: 3533- 3539.
15. Maclagan, NF: The Preparation and use of Colloidal Gold Sols as Diagnostic Agents, J. Exp. Path., 1947; 27: 369-377.
16. Frens, G: Controlled Nucleation for the Regulation of the Particle Size in Monodisperse Gold Suspensions, Nature Phy. Sci., 1973; 241: 20-22.
17. Goldstein, A.: Biostatics: An Introductory Text. New York, The MacMillan Company, 1964; 61-62.
18. Pincus, T, Summey, JA, Soraci, SA, Jr, Wallston, KA, Hummon, NP: Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford health assessment questionnaire., Arthritis Rheum., 1983; 26: 1346-1353.
19. Lansbury, J: Quantitation of the activity of Rheumatoid Arthritis., 1956; 232: 300-310.
20. American Rheumatism Association: Dictionary of Rheumatic Diseases, Volume I. Signs and Symptoms. Contact Associates International Ltd., NY, NY, 1982; 75-76.
21. Steinbrocker, O, Traeger, CH, Batterman, RC: Therapeutic Measurement in Rheumatoid Arthritis, JAMA, 1949; 140: 659-662.
22. Juurlink, BHJ, Devon, RM: Colloidal Gold as a Permanent Marker of Cells, Experientia, 1991; 47: 75-77.
23. Danien, BJ, Sims, PA, Kruse-Elliott, KT, Homan, TS, Cashwell, RJ, et. al.: Use of Colloidal Gold and Neutron Activation in Correlative Microscopic Labeling and Label Quantitation, Scanning Microscopy, 1995; 9: 773-780.
24. Roberts, VB, Dore, JL, Jessop, JD, et. al.: Selective Concentration and Localization of Gold in Macrophages of Synovial and Other Tissues During and After Chrysotherapy in Rheumatoid Patients, Ann. Rheum. Dis., 1976; 35: 477-486.
25. Ghadially, FN, Oryschak, AF, Mitchell, DM: Ultrastructural Changes Produced in Rheumatoid Synovial Membrane by Chrysotherapy, Ann. Rheum. Dis., 1976; 35: 67-72.
26. Kligman, AM: The Identification of Contact Allergans by Human Assay. III. The Maximization Test: A Procedure for Screening and Rating Contact Sensitizers. J. Invest. Derm., 1966; 47: 393-409.
27. Hardcastle, J, Hardcastle, PT, Kelleher, DK: Effect of Auranofin on Ion Transport by Rat Small Intestine, J. Pharm. Pharmacol., 1989; 41: 817-823.
28. Lockie, LM, Smith, DM: Forty-seven Years Experience with Gold Therapy in 1019 Rheumatoid Arthritis Patients, Semin Arthritis Rheum., 1985; 14: 238-246.
29. Panayi, GS: New Ideas on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, Ann. Ital. Med. Int., 1990; 5: 1-4.
30. Kavanaugh, AF, Lipsky, PE: Gold, Penicillamine, Antimalarials, and sulfasalazine. In: Gallin JT, Goldstein IM, Snyderman, R (eds) Inflammation. Raven Press, New York, 1992; 1083-1101.
31. Robinson, CJG, Balazs, T, Egorov, JK: Mercuric Chloride-Gold Sodium Thiomalate-and D-Penicillamine-Induced Antinuclear Antibodies in Mice, Toxicol. Appl. Pharmacol., 1986; 86: 159-169.

32. Pietsch, P, Vohr, BW, Degitz, K, Gleichmann, E: Immunological Alterations Inducible by Mercury Compounds, II. HgCl3 and Gold Sodium Thiomalate Enhance Serum IgE and IgG Concentrations in
33. Susceptible Mouse Strains, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1989; 90: 47-53.Schuhmann, D, Kubieka-Muranyi, M, Mirtschewa, J, Gunther, J, Kind, P, Gleichmann, E: Adverse Immune Reactions to Gold. I. Chronic Treatment with an Au (I) Drug Sensitizes Mouse T Cells not to Au (I), but to Au (III) and Induces Autoantibody Formation, J. Immunol., 1990; 145: 2132-2139.
34. Goebel, C, Kubieka-Muranyi, M, Tonn, T, Gonzalez, J, Gleichmann, E: Phagocytes Render Chemicals Immunogenic: Oxidation of Gold (I) to the T Cell-Sensitizing Gold (III) Metabolite Generated by Mononuclear Phagocytes, Arch. Toxicol., 1995; 69: 450-459.
35. Freund, PL, Spiro, M: Colloidal Catalysis: The Effect of Sol Size and Concentration, J. Phys. Chem., 1985; 89: 1074-1077.