

## NEUROPATIA PERIFÉRICA E LEFLUNOMIDA

Santiago T\*, Rovisco J\*, Silva J\*\*, Malcata A\*\*\*

Ao Exmo. Editor

A leflunomida (LEF) é um fármaco com propriedades anti-inflamatórias que resultam da conversão do seu metabolito activo, o A77 1726, inibindo a síntese dos nucleótidos de pirimidina. Esta acção é mediada fundamentalmente pela enzima dihidroorotato desidrogenase. Trata-se de um fármaco modificador da doença aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, quer em monoterapia quer em terapêutica de combinação (com o metotrexato), estruturalmente diferente de outros imunomoduladores e com um mecanismo de acção único no tratamento da artrite reumatóide<sup>1</sup>.

Os efeitos colaterais mais comumente observados em doentes sob LEF são diarreia, elevação de enzimas hepáticas, alopecia, *rash* e hipertensão arterial<sup>2,3</sup>.

Os autores descrevem um caso de neuropatia periférica associada à LEF. Descreve-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, 62 anos, com artrite reumatóide erosiva seronegativa, com 20 anos de evolução, previamente tratado com metotrexato, sulfasalazina e hidroxiquina, que iniciou LEF numa dose de manutenção de 20mg/dia. Dos antecedentes pessoais salienta-se enfarte agudo do miocárdio e hipertensão arterial. Após 3 anos de terapêutica com LEF iniciou quadro de disestesias na perna esquerda com distribuição em meia, associada a hiporeflexia e diminuição da força muscular. A LEF foi suspensa. A restante medicação consistia em metilprednisolona, omeprazol, sinvastatina, ramipril, que o doente já tomava há alguns anos e sem efeitos adversos. A glicémia, vitamina B12, ácido fólico, função tiroideia, proteínas séricas, proteinograma electroforético, crioglobulinas, ANA s e ANCA s, VDRL, hepatite B e C, pesquisa de substância amilóide na gordura abdominal, estavam normais ou negativas.

\*Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*\*Chefe de Serviço, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

O estudo electromiográfico confirmou uma polineuropatia axonal sensitiva. Após 10 meses da suspensão de LEF, o doente apresenta melhoria sintomática, comprovada clinicamente.

No caso clínico descrito decorreu uma larga relação temporal entre o início dos sintomas e o uso de LEF. No entanto, verificou-se melhoria significativa da neuropatia após suspensão da LEF, enquanto todos os outros medicamentos, incluindo a dose de corticóides foi mantida. Apesar da polineuropatia sensitiva ser reconhecida como manifestação extra-articular da artrite reumatóide, na verdade, o doente não tinha nódulos reumatóides, e para além disso, o início da neuropatia ocorreu durante uma fase de doença pouco activa, parecendo pouco provável a associação com a doença de base.

A neuropatia periférica reversível é um efeito adverso para o qual o clínico deve estar alerta, ocorrendo nalguns doentes tratados com LEF<sup>4</sup>.

A acumulação dos metabolitos tóxicos da LEF provocam morte axonal podendo ocasionar irreversibilidade da neuropatia<sup>5</sup>. A suspensão do fármaco e a administração de colestiramina para aumentar a depuração, têm bons resultados<sup>6</sup>. Uma revisão de 80 casos reportados à *Food and Drug Administration*, mostrou que sintomas de disfunção do sistema nervoso periférico, tipicamente com polineuropatia axonal, iniciavam-se 6 meses após o início do fármaco, embora possa variar entre 3 a 1126 dias<sup>5</sup>. A maioria dos casos apresentam-se com quadro de parestesias periféricas, disestesias, dor, sensação de frio nas extremidades distais, ou fraqueza extrema.

Num outro estudo, 5 de 50 doentes com artrite reumatóide sob LEF, desenvolveram sintomas de neuropatia periférica, melhorando após a suspensão do fármaco<sup>7</sup>.

Dadas as limitações inerentes a relatos de casos isolados, seriam úteis estudos adicionais para melhor estabelecer a natureza da associação entre o uso de LEF e neuropatia periférica.

Ao considerar o diagnóstico de neuropatia periférica devem ser excluídas outras causas, nomea-

damente metabólicas e medicamentosas, e posteriormente confirmar com estudos electromiográficos. Deste modo, os reumatologistas deverão ter em consideração esta causa possível de neuropatia periférica em doentes com artrite reumatóide.

#### Correspondência para

Tânia Santiago  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Serviço de Reumatologia  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
E-mail: tlousasantiago@hotmail.com

#### Referências

1. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 21:2542.
2. Kremer JM, Cannon GW. Benefits / risk of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S95-100.
3. O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2004; 17: 2591-2602.
4. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005; 12: 1798-1800.
5. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 6:580-585.
6. Hill CL. Leflunomide-induced peripheral neuropathy: rapid resolution with cholestyramine washout. *Rheumatology* 2004; 43:809.
7. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:934.