

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 reumatóide¹.

Os efeitos colaterais mais comumente observados em doentes sob LEF são diarreia, elevação de enzimas hepáticas, alopecia, *rash* e hipertensão arterial^{2,3}.

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, sulfassalazina 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 tireóideia, 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 LEF⁴.

A acumulação dos metabolitos tóxicos da LEF provocam morte axonal podendo ocasionar irreversibilidade da neuropatia⁵. A suspensão do fármaco e a administração de colestiramina para aumentar a depuração, têm bons resultados⁶. 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 dias⁵. 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 fármaco⁷.

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.