

# Influência da leflunomida nos níveis de ácido úrico sérico em pacientes com artrite reumatoide

## Influence of leflunomide on serum uric acid levels in patients with rheumatoid arthritis

Bárbara Stadler Kahlow<sup>1,2</sup>, Camila Tonet<sup>1</sup>, Maria Fernanda Corrêa Vieira<sup>1</sup>, Marcelo Budke Neukamp<sup>3</sup>, Thelma Larocca Skare<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Inflamação é componente comum das doenças autoimunes como a artrite reumatoide. Há crescentes evidências do papel dele sérico no seu processo inflamatório e possível influência na atividade da doença.

**Objetivo:** Correlacionar níveis séricos de ácido úrico à atividade da doença, aos fatores de pior prognóstico e medicamentos em uso em pacientes com essa artrite.

**Método:** Coletou-se dados relacionados à epidemiologia, sintomatologia, tratamentos farmacológicos e escores de doença de prontuários de 105 pacientes com artrite reumatoide, correlacionando-os com os níveis séricos de ácido úrico, como biomarcador.

**Resultado:** O valor mediano de ácido úrico sérico foi de 3,4 mg/dL e não houve significância entre ele e scores de atividade de doença. Ao associá-lo com hipertensão ( $p = 0,0014$ ), diabete melito ( $p = 0,058$ ), leflunomida ( $p = 0,0276$ ) e inibidores de JAK ( $p = 0,02$ ) observou-se significância. Contudo, demonstrou-se correlação significativa apenas entre menores taxas de ácido úrico sérico e o uso de leflunomida ( $p = 0,0192$ ;  $t = -2,382$ ).

**Conclusão:** A variação nos níveis séricos de ácido úrico não demonstrou impacto na atividade da doença. Os pacientes em uso de leflunomida apresentaram níveis reduzidos do biomarcador, reforçando seu efeito hipouricêmico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Reumatologia. Artrite reumatoide. Ácido úrico, biomarcador sérico. Leflunomida.

### Mensagem Central

Existem potenciais biomarcadores de diagnóstico da artrite reumatoide, os quais podem ser obtidos por dosagens, como o fator reumatoide, anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados - anti-CCP. Aponta-se que o ácido úrico sérico (AUS) também pode vir a ser importante biomarcador para a doença; ele é o catabólico final do metabolismo das purinas, e evidências crescentes apontam papel importante dele no processo inflamatório, pois estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias.

### Perspectiva

Este estudo mostrou que apesar de algumas pesquisas apontarem que níveis séricos elevados de ácido úrico estão associados aos piores resultados no curso da artrite reumatoide, esse achado não modificou a atividade da doença. Já o uso de leflunomida apresentou efeito hipouricemiante nos indivíduos, reforçando sua ação sobre a excreção renal deste composto.

### ABSTRACT

**Introduction:** Inflammation is a common component of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. There is increasing evidence of the role of serum uric acid in the inflammatory process of rheumatoid arthritis and its possible influence on disease activity.

**Objective:** To correlate serum uric acid levels with disease activity, worse prognostic factors and medications in use in patients with rheumatoid arthritis.

**Method:** Data related to epidemiology, symptoms, pharmacological treatments and disease scores from medical records of 105 patients with rheumatoid arthritis followed at the rheumatology outpatient clinic were collected.

**Result:** The mean serum uric acid value in patients was 3.4 mg/dL and there was no significance between the trained biomarker and disease activity scores. The association between the biomarker with hypertension ( $p = 0.0014$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.058$ ), leflunomide ( $p = 0.0276$ ) and JAK inhibitors ( $p = 0.02$ ) showed significance. However, a significant association was only observed between lower levels of serum uric acid and the use of leflunomide ( $p = 0.0192$ ;  $t = -2.382$ ).

**Conclusion:** Variation in the biomarker does not demonstrate an impact on disease activity. Patients using leflunomide showed reduced levels of the biomarker, reinforcing its hypouricemic effect.

**KEYWORDS:** Rheumatology. Arthritis. Uric acid marker serum. Leflunomide.

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>3</sup>Hospital Ruber Internacional, Serviço de Neurologia, Madrid, Espanha.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 05/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: bazinha\_st@yahoo.com.br | Editor Associado: Gustavo Rassier Isolan

How to cite:

Kahlow BS, Tonet C, Vieira MFC, Neukamp MB, Skare TL. Influência da leflunomida nos níveis de ácido úrico sérico em pacientes com artrite reumatoide. BioSCIENCE. 2024;82:e00048

## INTRODUÇÃO

Inflamação é componente comum de várias doenças da reumatologia, e está presente, inclusive, na artrite reumatoide (AR).<sup>1</sup> Esta doença, além de inflamatória, é autoimune, crônica, progressiva e provoca acometimento poliarticular.<sup>2</sup> A fim de diagnosticá-la, preconiza-se a união de clínica com exames complementares, sendo que testes isolados não estabelecem diagnóstico.<sup>3</sup>

Existem potenciais biomarcadores no seu diagnóstico, os quais podem ser obtidos por dosagens; são eles: o fator reumatoide (FR), anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados (ACPA), como é o caso do anti-CCP.<sup>4</sup>

Aparenta-se que o ácido úrico sérico (AUS) também pode vir a ser importante biomarcador para a artrite reumatoide. Ácido úrico (AU) é o catabólico final do metabolismo das purinas,<sup>5</sup> e evidências crescentes apontam papel importante dele no processo inflamatório, pois estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .<sup>6</sup>

Desta forma, é necessário correlacionar os seus níveis séricos à atividade da doença, aos fatores de pior prognóstico e medicamentos em uso em AR, a fim de elucidar sua influência nesses componentes.

A associação de AUS com inflamação sistêmica e atividade de doença na AR segue controversa, uma vez que na literatura existem estudos que a corroboram e outros que a enfraquecem. Também, deve-se levar em conta qual é a droga modificadora de curso de doença com que o paciente realiza o tratamento.

Uma pesquisa sulcoreana, identificou que o AU pode não ter influência na inflamação sistêmica da AR em pacientes usando leflunomida, visto que este medicamento reduz potencialmente as concentrações séricas de AU, em virtude de aumentar sua excreção renal devido ao seu mecanismo de ação.<sup>6</sup>

Outro estudo, em população brasileira com AR, notou que o tratamento com leflunomida foi associado com menores níveis de AUS e, também, verificaram que pacientes com síndrome metabólica tinham maiores valores de AUS.<sup>7</sup>

Estudo egípcio observou que houve prevalência de maiores níveis de AUS em pacientes com AR, podendo ser potencial marcador de inflamação sinovial severa. Entretanto, não ocorreu associação significativa entre as drogas modificadoras do curso da doença com os níveis de AUS; porém, o tratamento com altas doses de glicocorticoides foi associado com seus níveis mais elevados.<sup>8</sup>

Em relação aos anti-TNF's, uma pesquisa avaliou se a terapia com essas medicações alterava os níveis de AUS em pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, incluindo-se AR, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite idiopática juvenil. Ao final de 3 meses de tratamento, notou-se que os valores de AUS aumentaram significativamente.<sup>9</sup>

Quanto ao impacto do uso de metotrexato nos níveis de AUS, pesquisa canadense avaliou que pacientes com AR precoce possuíam reduções em valores de

AUS após o tratamento com essa droga modificadora do curso de doença.<sup>10</sup>

Assim, o objetivo deste estudo em AR foi correlacionar os níveis séricos de AU à atividade da doença, aos fatores de pior prognóstico e medicamentos em uso.

## MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil – CAAE no. 63753122.0.0000.0103. É longitudinal retrospectivo. Foram coletados dados de prontuário de 105 pacientes com AR, que acompanhavam a doença no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil. Foram coletados dos prontuários os seguintes dados: epidemiológicos (sexo, idade, etnia, idade ao diagnóstico, tempo de doença, comorbidades), de doença (presença de nódulos, pneumonite, fator reumatoide, anti-CCP), medicações imunossupressoras em uso (corticoide e modificadores de doença), de atividade de doença (DAS28 VHS, DAS28 PCR, CDAI e SDAI) e dados laboratoriais - velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), ácido úrico, perfil lipídico, glicemia de jejum, ureia, creatinina, transaminases oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP). Foram considerados dentro da normalidade AUS abaixo de 7 mg/dL para homens e 6 mg/dL para mulheres.

## RESULTADO

Entre outubro de 2022 e março de 2023, foram coletados dados de 105 prontuários de pacientes portadores de AR que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo.

Dos 105 pacientes, a mediana de idade foi de 59 anos (53-66), sendo 88,6% (n = 91) mulheres e destas 82,4% (n = 75) tinham mais que 50 anos. A etnia caucasiana esteve presente em 83% (n = 88), com mediana de tempo de doença de 12 anos (8-19). Com relação aos hábitos de vida, pouco mais de 1/4 do grupo (25,7%) possuía histórico recente de tabagismo. Ademais, 47,6% tinham hipertensão arterial sistêmica (n = 50) e 20% (n = 21) diabetes melito como comorbidades.

Das variáveis relacionadas à gravidade da AR, 70,4% (n = 74) apresentavam fator reumatoide (FR) positivo, 12,4% (n = 13) nódulos reumatoides e 20,9% (n = 22) pneumonite.

As medicações em uso durante a coleta dos exames encontram-se descritas na Tabela.

**TABELA** — Medicações em uso durante coleta de exames laboratoriais

Medicamento	n (%)
Corticoide (mediana 5 mg/dia)	46 (43,8)
Metotrexato	39 (37,1)
Leflunomida	57 (54)
Anti-TNF	21 (20)
Tocilizumabe	14 (13,3)
Inibidor Jak	23 (21,9)

### Análise estatística

Quando testadas as variáveis independentes, houve correlação entre menores índices AUS e uso de leflunomida ( $p = 0,0192$ ;  $t = -2,382$ ). Já o estudo de correlação entre escores de atividade de doença e níveis de AUS não obteve significância estatística.

### DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que apesar de algumas pesquisas apontarem que níveis séricos elevados de AU estão associados aos piores resultados no curso da AR, esse achado não modificou a atividade da doença. Já o uso de leflunomida apresentou efeito hipouricemiante nos indivíduos, reforçando sua ação sobre a excreção renal deste composto já apontada em outros estudos.

Choe e Kim<sup>6</sup> encontraram resultados similares ao apontarem que o uso de leflunomida reduziu a concentração sérica de AU, além de sugerirem a não associação da uricemia às respostas inflamatórias na AR, uma vez que o uso de tal terapia, bem como seus efeitos no AU, não alteraram os reagentes de fase aguda (VHS e PCR).

Entretanto, é necessário que mais estudos sejam realizados a fim de melhor elucidar o potencial efeito hipouricemiante dessa medicação e seus possíveis benefícios a outras comorbidades.

### CONCLUSÃO

A variação no biomarcador não demonstrou impacto na atividade da AR. Os pacientes em uso de leflunomida apresentaram níveis reduzidos do biomarcador, reforçando seu efeito hipouricêmico.

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Camila Tonet

Metodologia: Maria Fernanda Corrêa Vieira

Administração do projeto: Bárbara Stadler Kahlow

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

### REFERÊNCIAS

1. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
2. Da Mota LMH, Laurindo IMM, Neto-Santos L dos. Artrite reumatoide inicial - conceitos. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(2):227-29. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200024>
3. Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Colégio Brasileiro de Radiologia, Da Mota LMH. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2): 141-57.
4. Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Ramos S, Utiyama R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(5):495-503.
5. Wang Z, Wang W, Xiang T, Gong B, Xie J. Serum uric acid as a diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Inflammation*. 2022;45(4):1800-14. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01661-w>
6. Choe JY, Kim SK. Association between serum uric acid and inflammation in rheumatoid arthritis: perspective on lowering serum uric acid of leflunomide. *Clin Chim Acta*. 2015;438:29-34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.039>
7. Costa NT, Scavuzzi BM, Iriyoda TMV, Lozovoy MAB, Alfieri DF, Medeiros FA, et al. Metabolic syndrome and the decreased levels of uric acid by leflunomide favor redox imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2018;18(3):363-72. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0500-y>
8. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, Elkhoully R, Alashkar D. Hyperuricemia among egyptian rheumatoid arthritis patients: Is it an association or an inflammatory marker? A cross-sectional observational study. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:305-14. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S331488>
9. Hasikova L, Pavlikova M, Hulejova H, Kozlik P, Kalikova K, Mahajan A, et al. Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int*. 2019;39(10):1749-57. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04394-6>
10. Lee JJ, Bykerk VP, Dresser GK, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Reduction in serum uric acid may be related to methotrexate efficacy in early rheumatoid arthritis: data from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:37-43. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S38092>