



USO DA METRELEPTINA PARA TRATAMENTO DE LIPODISTROFIA CONGÊNITA GENERALIZADA

Bianca Rodrigues Lopes Ramos Reinaldo¹; Jorge Lucas Santos Oliveira²; Marinna Gomes de Sousa³; Matheus Ribeiro Nasser Silva⁴; Lediam Rodrigues Lopes Ramos Reinaldo⁵.

Discente de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande; ¹biancarlr@gmail.com; ²jorgelucasolive@gmail.com; ³marinnagsousa@gmail.com; ⁴matheus_r_nasser@hotmail.com; ⁵Prof. Dra. do curso de Geografia da Universidade Estadual de Campina Grande; lediam@ig.com.br.

Introdução

A lipodistrofia congênita generalizada (LCG) é uma doença autossômica recessiva geralmente reconhecida no nascimento ou pouco tempo depois, caracterizada pela quase total ausência de gordura corporal e presença de extrema musculatura presente ao nascimento ou logo depois. (PATNI; GARG, 2015)

Foi relatada pela primeira vez em 1954 em dois irmãos no Brasil que tinham idade de 2 anos e 6 anos e apresentaram hepatoesplenomegalia marcada, gigantismo acromegalóide, fígado gordo e hiperlipidemia. Muitos casos são relatados em famílias consanguíneas do Brasil, Líbano e Escandinávia, bem como em famílias de ascendência africana. A prevalência de algumas mutações fundadoras e a maior ocorrência de endogamia provavelmente explica o aumento da frequência de LCG nessas regiões e grupos étnicos. (PATNI; GARG, 2015)

Pacientes com LCG possuem deficiência de leptina e são predispostos a desenvolver complicações metabólicas, tais como diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. (PATNI; GARG, 2015)

Existem quatro subtipos distintos de LCG o tipo 1 está associado a mutações AGPAT2; O tipo 2 está associado a mutações BSCL2; Tipo 3 está associado com mutação CAV1; E o tipo 4 está associado com mutações de PTRF. Todos estes subtipos estão associados a defeitos na formação de tecido adiposo, o que acarreta hipoleptinemia (PATNI; GARG, 2015).

O principal mecanismo para o desenvolvimento de complicações metabólicas em LCG está relacionado com a quase total ausência de tecido adiposo para o armazenamento eficiente de triglicerídeos circulantes (tanto da dieta quanto da síntese endógena no fígado). Essa falta de armazenamento resulta no acúmulo excessivo de triglicerídeos em outros órgãos como o



fígado e os músculos esqueléticos, o que resulta em esteatose. Porém, como a esteatose hepática e o aumento dos lipídios intramiocelulares induzem resistência à insulina não foi elucidado. A hipoleptinemia profunda em pacientes com LCG exacerba ainda mais os distúrbios metabólicos induzindo hiperfagia (PATNI; GARG, 2015).

O tratamento da LCG dirige-se para os sintomas específicos que são aparentes em cada indivíduo e requerem os esforços coordenados de uma equipe de especialistas como pediatras, cirurgiões, cardiologistas, endocrinologistas e nutricionistas. As opções terapêuticas para os pacientes com LCG incluem a redução convencional de lipídios e fármacos anti-hiperglicêmicos, bem como terapia de substituição de metreleptina. (PATNI; GARG, 2015)

A metreleptina é um análogo recombinante da leptina humana produzido em *E. coli* que difere da leptina humana nativa pela adição de um resíduo de metionina no seu terminal amino. A metreleptina é o primeiro medicamento aprovado da classe de análogos da leptina. Em fevereiro de 2014, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou seu uso para o tratamento da lipodistrofia generalizada congênita e da lipodistrofia generalizada adquirida não associada ao HIV. Em novembro de 2014, a Aegerion Pharmaceuticals adquiriu os direitos

para desenvolver, fabricar e comercializar metreleptina. (TCHANG et al. 2015)

Com base em tais fatos, objetiva-se investigar, na literatura, a eficácia da metreleptina no tratamento de LCG, preocupações e direções futuras na pesquisa da mesma.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão Bibliográfica atualizada, em que se fez um levantamento sobre a eficácia da metreleptina no tratamento de LCG. A análise fornece uma visão geral sobre o tópico estudado, evidenciando sua relevância além de buscar pontos positivos e negativos.

Para isso, utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: estudos nos idiomas português e inglês; disponíveis integralmente nas principais bases de dados, como SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sendo publicados entre os anos de 2010 e 2016. A análise de cada artigo com base nesses critérios foi feita inicialmente por meio de resumos disponíveis, dando uma maior atenção à metodologia e aos resultados. A pesquisa na literatura foi realizada em abril de 2017.



A plataforma digital utilizada para a busca foi o banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Inseriu-se os descritores na opção de busca avançada e se utilizou o operador booleano “AND”, resultando na seguinte pesquisa: “tw:(Lipodistrofia congênita generalizada)) AND (tw:(Metreleptin))”.

Com isso, foram encontrados um total de 8 artigos, porém um foi excluído por não apresentar texto completo disponível; todos

pertenciam a base MEDLINE e estavam de acordo com os critérios de inclusão.

Resultados e discussão

Dos 7 estudos analisados, encontrou-se diferentes metodologias e tipos de estudos. Sendo assim, foram achadas quatro revisões de literatura e 3 estudos clínicos. Os anos, objetivos e conclusão também se distinguiram como é observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos sobre metreleptina e sua eficácia no tratamento da LCG, identificados por título, autor, ano, metodologia, objetivo e conclusão.

Título	Autor	Ano do estudo	Metodologia	Objetivo	Conclusão
Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives	Tchang, B. et al	2015	Revisão de literatura	Não consta	A eficácia da metreleptina no tratamento da LCG é uma prova de conceito para a terapia de substituição em doenças com deficiência de leptina.
Leptin in Relation to the Lipodystrophy-Associated Metabolic Syndrome	Mantzoros, S.	2012	Revisão de literatura	Apresentar as aplicações clínicas e potenciais usos terapêuticos da leptina em lipodistrofia.	A administração de leptina foi eficaz em melhorar as anormalidades metabólicas e neuroendócrinas em indivíduos com LCG.
Bone Mineral Content in Patients With Congenital Generalized Lipodystrophy Is Unaffected by Metreleptin Replacement therapy	Christensen, J.D.	2014	Estudo randomizado com 31 pacientes com LCG sob administração de Metreleptina durante 6 meses a 11 anos	Estudar os efeitos metreleptina sobre o conteúdo mineral ósseo (BMC) e o metabolismo mineral.	Em contraste com os modelos de roedores, pacientes com CGL aumentaram BMC no estado de deficiência de leptina, o que não altera com a reposição de leptina.



Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy	Meehan, C. et al.	2015	Revisão de literatura	Não consta	Existem condições em que a necessidade de metreleptina são claras, e outras áreas que precisam de maior desenvolvimento.
Congenital generalized lipodystrophies — new insights into metabolic dysfunction	Patni, N. e Garg, A.	2015	Revisão de literatura	Não consta	A terapia com metreleptina, além da terapia convencional, tem o potencial de melhorar drasticamente as complicações metabólicas.
Partial and Generalized Lipodystrophy: Comparison of Baseline Characteristics and Response to Metreleptin	Diker-Cohen, T. e Cochran, E.	2015	Estudo prospectivo, contínuo, com pacientes clinicamente diagnosticados com lipodistrofia, intervenções c/ injeções de metreleptina.	Testar a eficácia da metreleptina em lipodistrofia parcial(LP) vs Geral.	Além da sua eficácia comprovada em LCG, a metreleptina é eficaz em pacientes com LP selecionados com graves alterações metabólicas ou leptina baixa.
Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience	Araujo-Vilar, D. et al.	2014	Ensaio clínico em pacientes com lipodistrofia genética A metreleptina foi auto-administrada subcutaneamente diariamente.	Abordar a eficácia metreleptina para melhorar o metabolismo da glicose, perfil lipídico e esteatose hepática em pacientes com lipodistrofias genéticas.	Confirma que a metreleptina melhorou significativamente as complicações metabólicas e hepáticas em pacientes com lipodistrofia genética generalizada

Fonte: Dados de Pesquisa, 2017.

Com base nesses dados, tem sido demonstrado que a metreleptina tem uma ampla gama de efeitos sobre o metabolismo energético de pacientes com LCG, diminuindo a ingestão de alimentos, os níveis de glicose e triglicerídeos, resistência à insulina e esteatose hepática, apontando sua eficácia. Um dos maiores desafios para o seu desenvolvimento, no entanto, é o seu perfil de segurança. Os relatórios, das revisões de

literatura, contendo os anticorpos anti-leptina neutralizantes, linfomas de células T e infecções aludem a uma modulação imunológica que pode resultar num sistema imunitário hiperativo, porém menos eficaz. (TCHANG et al, 2015; Mantzoros, 2012; MEEHAN et al, 2016; DIKER-COHEN et al, 2015)

Contudo, de acordo com Meehan *et al* (2016), não é claro que a droga desempenhou



um papel ativo nestes efeitos colaterais versus a história natural de auto-imunidade subjacente nesses pacientes. No geral, as reações adversas mais comuns foram dor de cabeça (13%), Hipoglicemia (13%), diminuição do peso (13%) e dor abdominal (10%). (TCHANG et al, 2015)

Em um estudo retrospectivo realizado por Araujo-Vilar *et al* (2014), foram estudados nove pacientes com lipodistrofias genéticas. Neste estudo, foi confirmado que a metreleptina melhorou significativamente as complicações metabólicas e hepáticas em pacientes com lipodistrofia genética generalizada. Nenhum efeito colateral relevante foi relatado. Contudo esse fato pode estar associado ao baixo número de pacientes analisados.

Por meio do relato de Christensen *et al*, (2014), sobre um ensaio clínico com trinta e um pacientes com LCG (idades de 4,3 a 46,7 anos), com intervenções de metreleptina (0,06 a 0,24 mg / kg / d) durante 6 meses a 11 anos, foi-se observado, em contraste com os modelos de roedores, que os pacientes com LCG aumentaram seu conteúdo mineral ósseo no estado de deficiência de leptina, o que não foi alterado com a reposição de leptina. A alta taxa desse conteúdo nesses pacientes é parcialmente explicada pela alta massa magra, o que sobrecarrega o osso. Assim, é descrito mais um ponto positivo para metreleptina,

visto que esses pacientes são mais resistentes a fraturas.

Conclusões

Com base nos dados supracitados, conclui-se que existe uma relação eficaz entre a metreleptina e seu uso em pacientes com LCG. Tem sido demonstrada uma ampla gama de efeitos sobre o metabolismo energético, atuando diretamente sob os distúrbios causados devido a carência de leptina. O efeito da metreleptina em vias múltiplas sugere ainda um papel maior em outras doenças metabólicas, o que ainda está sendo elucidado. Ademais, estudos adicionais estão em andamento para investigar questões de segurança e para abordar questões para os futuros papéis da metreleptina.

Referências

TCHANG, B.G. *at el*. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives. **Expert opinion on biological therapy**, v. 15, n. 7, p. 1061-1075, 2015.

MANTZOROS, C. S. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. **Diabetes & metabolism journal**, v. 36, n. 3, p. 181-189, 2012.

CHRISTENSEN, J. D. et al. Bone mineral content in patients with congenital



generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 8, p. E1493-E1500, 2014.

ARAUJO-VILAR, D. *et al.* Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. **Endocrine**, v. 49, n. 1, p. 139-147, 2015.

DIKER-COHEN, T. *et al.* Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 5, p. 1802-1810, 2015.

MEEHAN, C. A. *et al.* Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 59-68, 2016.

PATNI, N.; GARG, A.. Congenital generalized lipodystrophies [mdash] new insights into metabolic dysfunction. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 9, p. 522-534, 2015.