

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
ENDOCRINOLOGIA

Teplizumab na prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus tipo I

Diana Marta Monteiro Pereira Cadete

M

2022



Teplizumab na prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus tipo I

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Diana Marta Monteiro Pereira Cadete

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua Dr. João Gonçalves, n.8-A; 5340-261, Macedo de Cavaleiros

Endereço eletrónico: diana_marta@live.com.pt

Orientadora: Doutora Susana Garrido

Assistente Hospitalar de Endocrinologia, no Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Endereço eletrónico: u10739@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Professora Doutora Maria Helena Cardoso

Assistente Graduada Sénior de Endocrinologia, no Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: diretora.endocrinologia@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2022

Teplizumab na prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus tipo I

Estudante:

Diana Cadete

Orientadora:

Susana Jacinto

Coorientadora:

Alm. C.

Porto, junho de 2022

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à minha Orientadora, Doutora Susana Garrido, pela sua disponibilidade e atenção, bem como pelas suas elevadas qualidades humanas. Não esquecendo o rigor científico com que me presenteou ao longo da elaboração deste trabalho, os ensinamentos e pertinências nas suas críticas e sugestões. Sou grata também pelo seu incentivo e afeto.

Uma palavra de apreço à minha Coorientadora, Professora Doutora Maria Helena Cardoso.

Ao Doutor Rui Carvalho, apesar de não constar o seu nome no manuscrito, gostaria de transmitir a minha maior gratificação por ter sido sua aluna e por me ter despertado a adoração pela Endocrinologia.

À minha família sempre presente e ativa ao longo de todo o meu percurso académico e, em especial, aos meus pais pelo apoio e incentivo constantes.

À minha avó materna, as palavras serão sempre poucas. Agradeço o amor incondicional.

Por fim, ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar e seus respetivos docentes e funcionários por me terem permitido realizar o meu sonho, ser médica.

Resumo

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica de origem multifatorial, que engloba fatores genéticos e ambientais, podendo ser classificada em Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), Diabetes gestacional, entre outros. A Diabetes Mellitus tipo 1 é uma doença crónica autoimune, que se caracteriza pela destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina endógena, por parte dos linfócitos T. A sua incidência global tem aumentado substancialmente, acarretando elevados custos económicos e grande morbimortalidade. Apesar das melhorias tecnológicas observadas nas últimas décadas, incluindo os novos análogos da insulina, terem permitido estabelecer um melhor controlo dos níveis glicémicos, verificam-se ainda elevadas taxas de complicações agudas e crónicas da Diabetes Mellitus Tipo 1 em crianças, adolescentes e jovens adultos.

A fisiopatologia autoimune da doença, associada ao facto de a mesma ter um forte impacto em fases cruciais da vida de crianças, adolescentes e jovens adultos, motivou a pesquisa de novas terapêuticas que fossem capazes de levar à regressão ou prevenção desta patologia. Como tal, a comunidade científica tem-se debruçado no papel que a imunoterapia pode ter na prevenção e no atraso da progressão da Diabetes Mellitus tipo 1, assim como na remissão parcial da mesma. Um dos fármacos mais estudados é o teplizumab, anticorpo humanizado monoclonal anti-CD3.

Deste modo, têm sido realizados diversos ensaios clínicos em modelos animais e humanos que revelaram resultados promissores da terapêutica com o teplizumab no que respeita a capacidade de indução de tolerância imunológica, com restituição da normoglicemia e da secreção de peptídeo C. Além disso, há igualmente evidência de reversão da doença em animais com diagnóstico recente, reversão parcial em animais com doença já estabelecida, bem como atraso da progressão da doença em indivíduos com risco elevado de desenvolver a mesma.

Os resultados dos ensaios clínicos do teplizumab abrem portas para uma futura prevenção do desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 1 em populações de risco devidamente identificadas ou, ainda que não seja completamente possível a prevenção, atrasar o desenvolvimento clínico da doença.

Esta dissertação tem como finalidade a revisão bibliográfica de artigos científicos centrados na terapêutica com o teplizumab, nos mecanismos subjacentes à sua atuação, efeitos laterais e procurar compreender em que momento é que a terapêutica deve ser instituída por forma a prevenir ou atrasar o surgimento da Diabetes Mellitus tipo 1.

Abstract

Diabetes Mellitus is a metabolic disease with multifactorial origin, which includes genetic and environmental factors, and can be classified into Type 2 Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes Mellitus, Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), Gestational Diabetes, among others. Type 1 Diabetes Mellitus is a chronic disease characterized by the destruction of pancreatic beta cells, responsible to produce endogenous insulin, by T lymphocytes. Its global incidence has substantially increased, causing high morbidity and mortality. Despite the technological improvements observed in the last decades, including the new insulin analogues, which have made it possible to establish better control of glycemic levels, there are still high rates of acute and chronic complications of Type 1 Diabetes Mellitus in children, adolescents, and young adults.

The autoimmune pathophysiology of the disease, associated with the fact that it has a strong impact on crucial stages of children, adolescents and young adults lives', motivated the search for new therapies that could lead to the regression or prevention of this pathology. The scientific community has focused on the role that immunotherapy can play in preventing and delaying the progression of Type 1 Diabetes Mellitus, as well as its partial remission. One of the most studied drugs is teplizumab, an anti-CD3 humanized monoclonal antibody.

Thus, several clinical trials have been carried out in animal and human models, which have revealed promising results with teplizumab regarding the ability to induce immunological tolerance, with restoring of normoglycemia and C-peptide secretion. In addition, there is also evidence of disease reversal in newly diagnosed animals, partial reversal in animals with established disease, as well as delayed disease progression in high risk of developing Type 1 Diabetes Mellitus individuals.

The results of teplizumab clinical trials open the door to future prevention of the development of Type 1 Diabetes Mellitus in properly identified risk populations or, even if prevention is not completely possible, delaying the clinical development of the disease.

The aim of this dissertation is to review scientific articles about therapy with teplizumab, its action mechanisms, side effects and to try to understand the best moment to introduce therapy to prevent or delay the onset of Type 1 Diabetes Mellitus.

Lista de Abreviaturas

ADA – Associação Americana de Diabetes

Autoanticorpo anti-IAA – Autoanticorpo Anti Insulina

Autoanticorpo anti-IA-2 – Autoanticorpo Anti Proteína 2 associada ao Insulinoma

Autoanticorpo anti-ICA – Autoanticorpo Citoplasmático Anti ilhéu

Autoanticorpo anti-ICA512 – Autoanticorpo Anti Tirosina Fosfatase 512

Autoanticorpo GAD65 – Autoanticorpo Anti Descarboxilase do Ácido Glutâmico 65

Autoanticorpo ZnT8 – Autoanticorpo Anti Transportador do Zinco

AVC – Acidente Vascular Cerebral

Células NKT – Células T natural killer

Células Tef – Células T efetoras

Células Treg – Células T reguladoras

CMV – Citomegalovírus

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EBV – Vírus Epstein-Barr

EUA – Estados Unidos da América

FAD – Food and Drug Administration

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

JDF – Juvenil Diabetes Federation

PD1 – Proteína de morte celular programada 1

PTOG – Prova de tolerância à glicose oral

MMTT – Teste de tolerância a refeição mista

Teste PCR – Teste de reação em cadeia da polimerase

TCR – Recetor das células T

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Índice	v
Índice de tabelas	vi
Índice de figuras	vii
Introdução.....	1
Metodologia	3
1. Diabetes Mellitus tipo 1 - fisiopatologia	4
2. Indivíduos com alto risco de desenvolver DM1 – identificação	6
3. A imunoterapia na DM1	7
3.1. Anticorpo anti-CD3 em modelos animais com DM1.....	9
4. Teplizumab no tratamento de indivíduos com DM1	11
4.1 Sherry N et al (2011)	11
4.2. Hangopian W et al (2013)	12
4.3. Herold KC et al (2013)	13
4.4. Perdigoto AL et al (2019)	15
4.5. Long SA et al (2017)	15
4.6. Herold KC et al (2019)	16
4.7. Sims et al (2021)	17
5. Segurança e efeitos adversos da terapêutica com teplizumab – revisão dos estudos apresentados.....	19
6. Relação custo-benefício do teplizumab na prevenção da DM1.....	21
7. Food and Drug Administration reprova teplizumab no atraso da progressão da DM1.....	22
8. Conclusão	23
9. Bibliografia	25
10. Anexos.....	29

Índice de tabelas

Tabela I – Outcomes primário, secundário e análise post-hoc no primeiro ano do ensaio.	29
Tabela II – Outcomes ao fim do 2º ano de seguimento.....	30

Índice de figuras

Figura 1 – Imunopatogénese da DM1	31
Figura 2 – Progressão da DM1 em estadios.....	32
Figura 3 – Indução de tolerância imunológica através da administração IV do anticorpo anti-CD3	33
Figura 4 – Árvore de decisão dos diversos grupos de indivíduos em risco de desenvolver DM1.	34

Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da Diabetes Mellitus (DM) quadruplicou nas últimas quatro décadas e é a única doença crónica cujo risco de morte precoce tem aumentado de forma substancial. Dada a sua elevada incidência, a morbimortalidade associada e os elevados custos que acarreta nos Sistemas de Saúde, é considerada um dos problemas mais importantes de Saúde Pública a nível mundial.

No que concerne à realidade nacional, a prevalência é superior a 13,5%. Destes indivíduos, aproximadamente 5-10% apresenta Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).¹ Apesar desta patologia poder surgir em qualquer faixa etária, é mais frequente em crianças, adolescentes e jovens adultos, surgindo em fases cruciais do seu crescimento e desenvolvimento. A terapêutica centenária com a insulina foi, sem dúvida, revolucionária, permitindo até aos dias de hoje a substituição da função das células beta (β) pancreáticas produtoras desta hormona que se encontra em défice na DM1. No entanto, verifica-se que a incidência de complicações agudas da DM1 em adolescentes, como a cetoacidose diabética e a hipoglicemia grave, manteve-se elevada ao longo dos anos, apesar de todos os avanços ao nível desta clássica terapêutica.² Adicionalmente, apenas uma minoria destes indivíduos consegue atingir um controlo metabólico adequado, fundamental para evitar as complicações da doença a médio-longo prazo,³⁻⁵ tanto micro (retinopatia, doença renal, neuropatia periférica, neuropatia autonómica), como macrovasculares (doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular, doença arterial periférica). Apesar das manifestações clínicas das patologias mencionadas ocorrerem, geralmente, durante a vida adulta, o início da sua patogénese é concomitante com o início da doença na adolescência.⁶⁻⁸

A DM1 é, tal como outras doenças autoimunes específicas de órgão, resultante de alterações da imunorregulação, sendo que os mecanismos inerentes ao aparecimento da doença antecedem meses a décadas a diminuição dos níveis de peptídeo C (marcador da reserva pancreática), o surgimento da hiperglicemia e das manifestações clínicas da doença (poliúria, polidipsia, astenia, perda ponderal,...). Assim, nos indivíduos geneticamente suscetíveis, a doença pode progredir de forma assintomática por vários estadios e ao longo de vários anos.⁹

O conhecimento da fisiopatologia subjacente à doença, aliado aos avanços da imunoterapia, levou ao surgimento de terapêuticas que a comunidade científica acredita serem promissoras na prevenção e/ou atraso da progressão da DM1, sobretudo o teplizumab, um anticorpo humanizado monoclonal anti-CD3.¹⁰ Esta é a terapêutica que apresenta os resultados mais promissores atualmente, com múltiplos estudos a demonstrar a sua eficácia na redução da perda da função das células β pancreáticas até sete anos após o diagnóstico, tendo por base os níveis de peptídeo C e o controlo metabólico dos indivíduos.¹¹ Neste sentido, pretende-se fazer

uma revisão narrativa do tema, explorando o mecanismo de atuação do fármaco e a evidência atual existente sobre a sua eficácia, assim como tentar compreender em que estadio da doença será mais eficaz no atraso da progressão da doença e consequentemente contribuir para reduzir a morbidade que esta patologia apresenta. Esta abordagem só é possível se conseguirmos identificar as populações de maior risco para a doença, como descendentes de indivíduos com DM1 ou indivíduos portadores de HLA de alto risco. Sabemos que aqueles que apresentam múltiplos autoanticorpos doseáveis muito provavelmente vão progredir para diabetes, contudo o período de tempo entre a detecção dos autoanticorpos e o diagnóstico é muito variável.¹² A prevenção passará, desta forma, pela pesquisa de autoanticorpos em idades precoces. Esta matéria será igualmente abordada ao longo do trabalho, com a finalidade de tentar perceber qual será a idade ideal para a realização deste rastreio.

Debruçar-nos-emos também no eventual papel do teplizumab na prevenção terciária da doença, isto é, em indivíduos já com o diagnóstico de DM1, uma vez que estudos animais evidenciaram que este fármaco também é capaz de induzir uma remissão parcial da doença já estabelecida.¹³⁻¹⁵ Por último, vamos também rever a evidência atual sobre a relação custo-eficácia da utilização do teplizumab para a prevenção da DM1.

Metodologia

Para a elaboração da presente dissertação foram consultados artigos de investigação e revisões bibliográficas, nos idiomas inglês e português, nas bases de dados de artigos científicos PubMed e Scopus e, na plataforma UpToDate, entre setembro e dezembro de 2021, com limite de publicação nos últimos quinze anos.

Como palavras-chaves foram utilizados os termos Diabetes mellitus type 1, Immunotherapy, CD3 Complex/antagonists & inhibitors, Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use.

Foram também consultados manuais sobre o tema e referências bibliográficas de interesse dos artigos inicialmente pesquisados.

1. Diabetes Mellitus tipo 1 - fisiopatologia

A DM1 é uma doença crônica autoimune caracterizada pela carência de insulina e hiperglicemia consequente. A sua fisiopatologia resulta da destruição imunomediada das células β pancreáticas por autoanticorpos contra os ilhéus de Langerhans, bem como pela infiltração por células mononucleares, linfócitos T CD8+ e CD4+, macrófagos e monócitos, em indivíduos geneticamente suscetíveis, após um evento precipitante.¹⁶ A suscetibilidade genética está presente em descendentes de progenitores portadores de DM1, com um risco entre 1 e 9%, sendo tanto maior quanto mais precoce o surgimento nos progenitores. Dado ser uma doença que apresenta algum grau de hereditariedade, a concordância entre gêmeos monozigóticos ronda os 30-70%¹⁷ e entre irmãos os 6-7%¹⁶. Está igualmente associada à presença de genes do Complexo de Histocompatibilidade (MHC), nomeadamente, na raça caucasiana, aos genes HLA-DR3 e HLA-DR4¹⁸, nos afro-americanos, ao gene HLA-DR7 e, nos japoneses, ao gene HLA-DR9.¹⁹

A DM1, como outras doenças autoimunes específicas de órgão, resulta de alterações da imunorregulação. Existem células T específicas para constituintes das células β pancreáticas (autoantígenos) em condições normais, mas encontram-se reprimidas por mecanismos reguladores. Quando esta regulação falha, as células T autorreativas para as células β ativam-se e expandem-se em clã, havendo uma perda da autotolerância a nível central⁹. A perda da autotolerância resulta na destruição das células β pancreáticas, com consequente insulite. Aliado a isto, sabe-se que também existe uma desregulação imunológica a nível periférico, sendo os linfócitos T CD8+ as células mais comumente associadas às lesões insulínicas. Os linfócitos T CD4+ encontram-se frequentemente em menor número.²⁰ (Figura 1)

Por outro lado, estudos recentes apontam também para a possibilidade de existência de uma alteração primária das células β pancreáticas, dado a constatação de um volume pancreático inferior ao normal em indivíduos em risco de desenvolver DM1^{21,22}. Adicionalmente, também se verificou um rácio pro-insulina/insulina superior nestes indivíduos predispostos a desenvolver DM1^{23,24}, o que pode ser explicado por defeitos na síntese e secreção de insulina a nível do retículo endoplasmático das células β pancreáticas. Nos indivíduos predispostos, a DM1, pode ser precipitada por eventos stressantes, como infeções víricas ou o aumento da atividade metabólica.²⁵ Neste sentido, a fisiopatologia subjacente à DM1 integra quer a desregulação do sistema imune, quer a disfunção intrínseca das células β pancreáticas.²⁶

Para o diagnóstico de DM1, são doseados os autoanticorpos, nomeadamente anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65), anti-proteína 2 associada ao insulinoma (IA-2), anti-insulina (IAA), anti-ilhéu (ICA), anti-transportador de zinco 8 (ZnT8) e anti-tirosina fosfatase 512 (ICA2). Diversos estudos demonstraram que aproximadamente 90% dos indivíduos com

diagnóstico recente de DM1 apresentam um ou mais destes autoanticorpos contra as células β pancreáticas doseáveis.²⁷ Estes podem surgir meses a décadas antes do desenvolvimento de hiperglicemia e das manifestações clínicas da doença e, podem levar à progressão da doença ao longo de 4 estádios.²⁸ (Figura 2) É nesta janela temporal que o fármaco teplizumab pretende atuar por forma a prevenir a progressão para DM1.

Estes quatro estádios, pelos quais a doença progride nos indivíduos geneticamente suscetíveis, são:

- Estadio 1: compreende a presença de dois ou mais autoanticorpos, com tolerância normal à glicose;
- Estadio 2: integra a presença de dois ou mais autoanticorpos, diminuição da tolerância à glicose*, mas mantendo-se os indivíduos assintomáticos e sem necessidade de insulina exógena;
- Estadio 3: corresponde ao diagnóstico de DM1 de acordo com os critérios da American Diabetes Association (ADA) **;
- Estadio 3a: indivíduos assintomáticos;
- Estadio 3b: indivíduos com sintomas;
- Estadio 4: diz respeito à progressão da DM1 após o diagnóstico, com consequente declínio da função das células β pancreáticas.

* A diminuição da tolerância à glicose é definida pela presença de níveis de glicemia em jejum entre 110-125mg/dl ou níveis de glicemia às 2 horas na prova de tolerância oral à glicose (PTOG) entre 140-199mg/dl; valores de HbA1c entre 5.7-6.4%, ou um incremento de 10% nos indivíduos com múltiplos autoanticorpos doseáveis, também são critérios incluídos neste estadio.²⁹

** São critérios de diagnóstico da ADA dois valores de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl; um valor de glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl conjuntamente com uma HbA1c $\geq 6.5\%$; níveis de glicemia plasmática ≥ 200 mg/dl duas horas após PTOG; 2 valores de HbA1c $\geq 6.5\%$; ou uma glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl em indivíduos com sintomatologia clássica (poliúria, polifagia, polidipsia ou perda de peso).

2. Indivíduos com alto risco de desenvolver DM1 – identificação.

Tendo em conta que a DM1 é uma doença com caráter hereditário, a identificação de crianças em risco de desenvolver a patologia passa por analisar aquelas com história familiar positiva ou que possuam haplótipos HLA de alto risco. Esta avaliação pode ser efetuada a partir do doseamento dos autoanticorpos IAA, GAD65, ZnT8 e IA-2, procurando identificar indivíduos na chamada fase pré-clínica da doença, isto é, previamente ao aparecimento da intolerância à glicose e diagnóstico clínico.²⁹ Diversos estudos procuraram compreender e correlacionar o surgimento dos autoanticorpos com o risco de desenvolvimento de DM1, tentando perceber qual a idade ideal para se iniciar o rastreio.

Relativamente a este quadro, destacam-se dois estudos prospetivos de *Anand et al*³⁰ e *Bonifacio et al*³¹, ambos publicados na revista *Diabetes Care* em 2021. O primeiro contemplou cinco coortes, com uma amostra robusta de 16709 crianças com cerca de 2 anos de idade e em risco de desenvolver DM1 (portadoras de haplótipos de alto risco ou descendentes de pais com DM1), acompanhadas durante 15 anos. Este demonstrou que as crianças que apresentavam múltiplos autoanticorpos doseáveis aos 2 anos de idade apresentavam um risco superior de desenvolver DM1 (92% para as que apresentavam 3 anticorpos e 85% para as que manifestavam 2 vs 45% para aquelas que apresentavam um único autoanticorpo). Nas crianças que apresentavam um único autoanticorpo, o haplótipo HLA-DR3/DR4 assumiu um papel preponderante para estimar o risco. Além disso, constatou-se ainda que o risco foi tanto maior quanto maior o número de autoanticorpos doseáveis pela primeira vez em idade precoce (idade ≤ 2 anos).

O segundo estudo abrangeu uma coorte de 8500 crianças com idade inferior a 4,5 meses e um seguimento entre 9 a 15 anos, selecionadas com base nos mesmos parâmetros do estudo anterior. Os autores procuraram determinar o intervalo de idades com maior risco de desenvolver autoanticorpos, por forma a tentar otimizar a triagem para a DM1 na fase pré-clínica da doença. Concluíram que seria mais vantajoso uma triagem em dois momentos: aos 2 anos e, posteriormente, entre os 5-7 anos, aumentando assim a sensibilidade em cerca de 50% para o fenótipo de crianças que apresentam múltiplos autoanticorpos. A partir dos 6 anos de idade o risco de desenvolver múltiplos autoanticorpos decresceu, passando a ser cerca de quatro vezes menor. O mesmo não aconteceu para o fenótipo de crianças com apenas um autoanticorpo, especificamente GAD65 e IA-2, em que o risco se manteve constante ao longo do tempo.

3. A imunoterapia na DM1

A descoberta da natureza autoimune e dos vários estádios da DM1, aliado ao investimento da ciência na imunoterapia, levou ao desenvolvimento de diversos ensaios clínicos com terapêuticas imunossupressoras e imunomoduladoras, na tentativa de atrasar ou impedir a progressão da destruição autoimune das células β pancreáticas. Estes estudos interventivos têm sido elaborados em indivíduos com doseamentos positivos de autoanticorpos (estadio 1 e 2), com DM1 de início recente (estadio 3) e também em portadores de haplótipos de alto risco, com vista à prevenção primária.

Os ensaios clínicos com imunossupressores tiveram início na década de 80. *Bougneres PF et al*³² demonstraram que a remissão da DM1 de diagnóstico recente foi cerca de duas vezes superior nas crianças tratadas com baixas doses diárias de ciclosporina comparativamente ao grupo placebo. Porém, a maioria destas crianças acabou por necessitar novamente de insulinoaterapia num período médio inferior a dois anos. O ensaio clínico Canadiense-Europeu³³ de larga escala, revelou que a descontinuação da insulinoaterapia ao fim de um ano, foi cerca de cinco vezes superior nos indivíduos tratados com ciclosporina em relação ao grupo placebo. *Christie MR et al*³⁴ analisaram estes resultados e constataram que os participantes cujos doseamentos de autoanticorpos IA-2 foram negativos apresentaram melhor resposta à terapêutica com ciclosporina relativamente aos participantes com autoanticorpos IA-2 positivos.

Seguiram-se os ensaios clínicos com a azatioprina. *Silverstein et al*³⁵, num ensaio clínico randomizado e duplamente cego que incluiu 46 participantes com uma idade média de 11 anos e DM1 de diagnóstico recente, revelou que 50% dos participantes tratados com azatioprina e corticosteroides descontinuou a insulinoaterapia, comparativamente a 15% dos participantes do grupo placebo. Contudo, mais uma vez, apenas três participantes do grupo tratamento mantiveram a remissão da doença durante um ano. Ainda, *Cook JJ et al*³⁶ mostrou que a terapêutica isolada com azatioprina não foi capaz de induzir remissão em crianças com DM1 recentemente diagnosticada. Dado os maus resultados obtidos nestes ensaios, a investigação neste campo acabou por ser abandonada.

Anos mais tarde, foi publicado o estudo *Diabetes Prevention Trial- Type 1 Diabetes Study Group (DPT-1)*³⁷, que incluiu dois ensaios clínicos distintos, ambos randomizados e duplamente cegos, com recurso a insulinoaterapia. No primeiro ensaio, cerca de 339 participantes, com uma idade média de 11 anos, e com risco elevado de desenvolver DM1 (familiares de 1º e 2º grau de indivíduos com DM1, elevadas concentrações séricas de autoanticorpos ICA, resposta de insulina deficitária à administração de glicose intravenosa e intolerância à glicose na PTOG)

realizaram insulino-terapia subcutânea diária (duas administrações de 0.125U/Kg), seguido de quatro dias de perfusão endovenosa contínua de insulina em regime hospitalar. Após um período de seguimento médio de 3,7 anos, verificou-se que a incidência cumulativa de DM1 foi praticamente sobreponível nos grupos de tratamento (42%) e de observação (41%), ($P=0.80$). No segundo ensaio clínico³⁸, 372 participantes, com uma idade média de 10,25 anos, e com risco intermédio de desenvolver DM1 (familiares de 1º e 2º grau de indivíduos com DM1, doseamentos positivos de autoanticorpos ICA e IAA e testes de tolerância à glicose sem alterações) foram randomizados para um grupo de tratamento com insulina oral (7,5mg/dia) ou grupo placebo. De novo, a percentagem anual de participantes que desenvolveram DM1 foi similar entre os dois grupos (6,4% no grupo de insulina oral e 8,2% no grupo placebo, $P=0.189$). Assim, também a insulino-terapia, por via oral ou endovenosa, não atrasou ou impediu o desenvolvimento de DM1.

A nicotinamida também foi, entretanto, testada. O ensaio clínico “*The Nicotinamide Diabetes Intervention Trial*” (Endit)³⁹, duplamente cego, com um período médio de seguimento de 3 anos, incluiu 552 participantes, oriundos de 18 países europeus, com idades compreendidas entre os 3 e os 40 anos. Os participantes elegíveis tinham história familiar de DM1, níveis de autoanticorpos ICA ≥ 20 U Juvenil Diabetes Federation (JDF) e PTOG normal. Estes foram randomizados para receberem 1,2g/m² diárias de nicotinamida ou placebo mas, novamente, não se observaram diferenças significativas entre os grupos (30% dos indivíduos do grupo de intervenção e 28% do grupo placebo desenvolveram DM1, $P=0,69$).

Apesar dos resultados desanimadores, os ensaios clínicos DPT-1 e Endit permitiram alterar o paradigma da investigação na DM1. Estes demonstraram que é possível, de facto, identificar indivíduos em risco de desenvolver DM1 e desenvolver ensaios clínicos de intervenção terapêutica em grande escala que visem reverter ou prevenir o desenvolvimento da doença, pelo que o entusiasmo se manteve, e várias outras estratégias foram sendo testadas.

Atualmente, a combinação de terapêuticas encontra-se igualmente em estudo, sendo importante pesar o risco/benefício de possíveis efeitos adversos subjacentes a regimes duplos, versus viver com DM1. No ensaio clínico de von Herrath M. et al⁴⁰, duplamente cego e com um período de seguimento de 54 semanas, 308 adultos com DM1 de diagnóstico recente, insulino-tratados e com níveis de peptídeo C residuais foram randomizados em 4 grupos para receberem terapêutica dupla com anti-IL21 e liraglutide; anti-IL21; liraglutide ou placebo. Constatou-se que o declínio da secreção de peptídeo C foi significativamente menor no “grupo de tratamento combinado” (-10%, $P=0,0017$) comparativamente aos grupos com regimes exclusivos de anti-IL21 (-25%) e liraglutide (-25%). As necessidades de insulino-terapia foram também inferiores no “grupo de tratamento combinado” em relação ao grupo placebo, ($P=0,0006$), assim como os

níveis de HbA1c e o risco de eventos hipoglicêmicos. Os autores afirmam que o regime terapêutico duplo com anti-IL25 e liraglutide parece preservar a massa de células β pancreáticas e melhorar o controle glicêmico em indivíduos com diagnóstico recente.

Recentemente, as grandes redes internacionais de investigação, Innodia e Type 1 Diabetes TrialNet, têm realizado ensaios clínicos promissores com o teplizumab, o fármaco em foco da nossa dissertação. Os mesmos serão abordados de forma pormenorizada nos tópicos seguintes, iniciando-se primeiramente com os estudos primordiais realizados em animais.

Ainda em relação às novas estratégias, faz-se ainda uma breve referência à terapêutica com a globulina anti-timócito, dado que um ensaio clínico de fase II, apoiado pela TrialNet e pela Immune Tolerance Network, encontra-se em andamento, esperam-se resultados promissores.⁴¹

3.1. Anticorpo anti-CD3 em modelos animais com DM1

A proteína CD3 é constituída por cinco cadeias polipeptídicas invariáveis, organizadas em três dímeros. Ao nível da membrana citoplasmática, o complexo formado entre o recetor de células T (TCR) e a proteína CD3, TCR-CD3, vai ser responsável pela transdução de sinal que inicia a ativação e multiplicação das células T. A ativação das células T é iniciada pela interação que se estabelece entre este complexo e o complexo peptídeo antigénico-MHC, expresso à superfície das células apresentadoras de antígenos. Com base na função imunológica da proteína CD3, vários autores procuraram compreender se a terapêutica com o anticorpo anti-CD3 seria capaz de induzir autotolerância por parte das células T na DM1.⁴²

*Chatenoud et al*⁴³ demonstrou que o tratamento com 5 μ g/dia de anti-CD3, por via endovenosa, durante 5 dias, em ratos não obesos com o diagnóstico estabelecido de DM1, induziu a remissão da doença em cerca de 64-80% dos animais, definida pela normalização da glicemia plasmática. Porém, apesar da remissão se manter durante um período superior a 4 meses, não houve reversão sustentada da insulite a nível periférico, pois ao décimo dia após o término da terapêutica observou-se infiltração dos ilhéus de Langerhans por células mononucleares. Os autores justificam estes achados afirmando que a depleção de células T foi transitória, dado a contagem de células CD3 ter voltado ao normal 15 a 20 dias após o término do tratamento. Através de estudos com aloenxertos de pele e enxertos singénicos de ilhéus de Langerhans, foi demonstrado que este tratamento não induziu imunossupressão, mas apenas auto-tolerância das células T.

Para além deste, também outros trabalhos de investigação demonstraram que o anticorpo anti-CD3 era capaz de reverter a DM1 em modelos animais não obesos com diabetes já estabelecida, isto é, no estadio 3 da doença,^{44,45} e este efeito parece dever-se ao restabelecimento da tolerância imunológica das células T face às células β pancreáticas. O

anticorpo anti-CD3 liga-se a uma cadeia pesada do complexo TRC-CD3, impedindo a ligação do mesmo à superfície das células β pancreáticas por internalização do complexo. Assim, impede a ativação das células T, que deixam de ser capazes de reconhecer o antígeno (Figura 3).⁴⁶ Por outro lado, apesar de o anticorpo anti-CD3 provocar anergia ou apoptose das células T efetoras, verificou-se que poupa as células T reguladoras.⁴⁷ Tal pode ser explicado pela heterogeneidade apresentada pelos complexos TRC, isto é, pelo facto de serem constituídos por diversas subpopulações de células T.

Posteriormente, a fagocitose das células T apoptóticas, por parte dos macrófagos, leva à libertação de TGF β , que assume um papel crucial na indução de tolerância imunológica⁴⁸, sendo responsável pela indução da expressão de FoxP3⁺ pelas células T reguladoras CD4⁺⁴⁹. As células T reguladoras constituem um importante componente da tolerância periférica, sendo essenciais para suprimir a resposta das células T efetoras. Estas células expressam CD3, CD4 e CD25; tendo origem num subconjunto de células T cujos recetores expressam afinidade intermédia para antígenos do self, caracterizando-se ainda pela expressão do fator de transcrição FoxP3⁺, que tem a capacidade de suprimir as respostas imunes. Mutações neste fator estão associadas ao desenvolvimento de síndromes autoimunes.

Conjuntamente, o TGF β e as células T CD4⁺FoxP3⁺ vão suprimir as células T efetoras e as células dendríticas⁵⁰, induzindo um fenótipo tolerogénico nas mesmas. Adicionalmente, concluiu-se que este mecanismo está igualmente dependente da produção de IL-10 por parte das células T CD4⁺FoxP3⁺⁵¹. Portanto, a tolerância imunológica a longo prazo aparenta estar relacionada com a libertação de TGF β , resultante da atividade fagocitária dos macrófagos sobre as células T efetoras.

4. Teplizumab no tratamento de indivíduos com DM1

4.1. Sherry N et al (2011)⁵²

O estudo “Protégé” foi um ensaio de fase III, duplamente cego, com um período que seguiu de dois anos, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do teplizumab na preservação dos níveis de peptídeo C em indivíduos com diagnóstico de DM1. O ensaio decorreu em 83 centros dos Estados Unidos da América, Europa, Israel e Índia e contemplou uma amostra de 516 participantes com idades compreendidas entre os 8 e 35 anos e diagnóstico de DM1 há menos de 12 semanas. Os indivíduos foram randomizados por 4 grupos de forma a receberem um de três regimes de tratamento ou placebo. O grupo “14 dias-alta-dose” recebeu uma dose cumulativa de 9034 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de teplizumab; o grupo “14 dias-baixa-dose” recebeu uma dose cumulativa de 2985 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ e o grupo “6 dias-alta-dose” recebeu uma dose total de 2426 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ durante 6 dias, seguido de 8 dias de placebo. Efetuaram-se dois ciclos de tratamento, na primeira e vigésima sexta semanas. A insulino-terapia foi mantida em todos os grupos, com o intuito de manter os valores de HbA1c $\leq 6.5\%$.

No final do primeiro ano de seguimento, foram avaliados o compósito “utilização de insulina <0.5 U/Kg/dia e valores de HbA1c $<6.5\%$ ” (outcome primário), a variação da secreção de peptídeo C (outcome secundário), e o compósito “utilização de insulina <0.5 U/Kg/dia e valores de HbA1c $<7\%$ ”. Os resultados podem ser consultados na Tabela I.

Os outcomes primário e secundário não registaram diferenças significativas entre o grupo “14 dias-alta-dose” e o grupo “placebo”. Ainda assim, são de realçar alguns resultados analíticos. Apesar dos valores médios de HbA1c serem semelhantes entre os grupos “14-dias-alta-dose” e “placebo”, o primeiro grupo teve uma menor necessidade de insulina ao longo do primeiro ano do ensaio. Ainda, aproximadamente 5% ($n=19$) dos indivíduos tratados com teplizumab não necessitaram de administração de insulina exógena no primeiro ano, ao passo que todos os indivíduos do grupo placebo precisaram.

Outro dado que importa salientar diz respeito à concentração média de peptídeo C, já que o declínio foi menor no grupo “14 dias-alta-dose” do que no grupo placebo, nomeadamente em três subgrupos – crianças entre os 8 e 11 anos, indivíduos oriundos dos EUA e indivíduos randomizados às 6 ou menos semanas após o diagnóstico.

Nas análises subsequentes, os autores decidiram utilizar como *cut-off* doses de insulino-terapia <0.25 U/Kg/dia. Utilizando este *cut-off*, a percentagem de participantes que atingiu valores de HbA1c $<7\%$ e uso de insulina <0.25 U/Kg/dia foi superior no grupo “14 dias-alta-dose” em comparação com o grupo placebo; o mesmo se verificou para valores de HbA1c $<6.5\%$ (Tabela I).

Adicionalmente, e após a realização de uma análise exploratória, os autores revelaram que, nos participantes dos grupos que receberam teplizumab, comparativamente aos do grupo placebo, a secreção de peptídeo C manteve-se doseável, permitindo a utilização de doses de insulina inferiores, ou mesmo a sua descontinuação, numa maior percentagem de indivíduos, com manutenção de um bom controlo glicémico. Salientar que a resposta ao tratamento foi igualmente mais eficaz naqueles que iniciaram o tratamento na janela terapêutica das 6 semanas após o diagnóstico, sugerindo que o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível.

As limitações deste estudo passam pelo curto acompanhamento prestado, insuficiente para examinar a segurança e eficácia do teplizumab a longo prazo, bem como a ausência de registo dos eventos hipoglicémicos. Além disso, as próprias características da população selecionada para o estudo podem ter influenciado negativamente os resultados, enviesando o potencial terapêutico do fármaco. Os autores sugerem que os estudos futuros que procurem examinar os efeitos da terapêutica podem beneficiar com a seleção de indivíduos mais jovens e tratados precocemente após o diagnóstico da DM1. Ademais, os autores aconselham a utilização da concentração de peptídeo C como *outcome* de eficácia do teplizumab, dado ser um marcador direto da secreção de insulina, independente de vieses externos.

4.2. Hagopian W et al (2013)⁵³

Este artigo analisou os resultados do ensaio “Protégé” após um seguimento de dois anos, centrando-se apenas no grupo experimental “14 dias-alta-dose”, dado ter sido o grupo com melhores resultados após um ano de seguimento.⁵² O *outcome* primário anteriormente definido não foi utilizado por não ter sido estatisticamente significativo.

Quanto aos valores de HbA1c, não houve diferenças significativas entre os grupos. Porém, tal como após o primeiro ano de seguimento, constatou-se que os níveis de peptídeo C sofreram um menor declínio no grupo “14-dias-alta-dose” em comparação com o grupo placebo. Os resultados podem ser consultados na tabela II. De novo, verificou-se que os subgrupos que apresentaram os melhores resultados foram aqueles com diagnóstico há ≤ 6 semanas; participantes oriundos dos EUA; e participantes com idades entre os 8 e 11 anos. Segundo os autores, tal constatação está relacionada com o facto destes subgrupos apresentarem uma doença clinicamente menos avançada (valores mais baixos de HbA1c; menor dosagem de insulina; e níveis mais elevados de peptídeo C à entrada do estudo). De uma forma geral, as necessidades de insulina diminuíram no início do estudo e aumentaram progressivamente com o decorrer do tempo. Ainda assim, comparativamente ao grupo placebo,

o grupo “14-dias-alta-dose” oriundo dos EUA, conseguiu manter os valores de Hb1Ac <7% com doses diárias de insulina <0.25 U/Kg/dia.

As limitações apontadas ao estudo relacionam-se com a heterogeneidade das características basais da amostra, o não doseamento dos níveis de peptídeo C em alguns participantes após o primeiro ano de seguimento, assim como a ausência de informação sobre marcadores genéticos de alto risco (HLA-DQ/DR), que poderiam ter identificado subgrupos com maior potencial de resposta.

Em suma, o estudo concluiu que o tratamento com teplizumab, além de seguro, pode ser capaz de preservar a produção de insulina endógena e reduzir as necessidades de insulina exógena, por forma a manter um bom controlo glicémico.

4.3. Herold KC et al (2013)⁵⁴

Trata-se de um ensaio clínico aberto, “AbATE”, randomizado, que foi realizado em 6 centros médicos, por um período de seguimento de 6 anos, com o objetivo de verificar se o tratamento com dois ciclos de teplizumab era capaz de diminuir o declínio do peptídeo C em indivíduos com DM1, 2 anos após o seu diagnóstico. Os participantes selecionados tinham o diagnóstico de DM1 há menos de 8 semanas, idade compreendida entre 8 e 30 anos e apresentavam positividade para os autoanticorpos GAD65 e ICA512. Foram incluídos 83 participantes após randomização, ficando 56 alocados ao “grupo tratamento” e 27 ao grupo controlo. O “grupo tratamento” recebeu uma dose cumulativa de 11,6 mg de teplizumab endovenoso, num ciclo de 14 dias; o “grupo controlo” não recebeu nenhuma infusão de placebo. Ambos os grupos realizaram doseamentos quinzenais de HbA1c, com *cut-off* <7.5%, e “teste de tolerância a refeição mista” (MMTT) a cada 6 meses, durante 2 anos. Os participantes que mantiveram níveis doseáveis de peptídeo C durante as provas de MMTT (n=40) receberam, após 1 ano, o segundo ciclo de 12,4 mg de teplizumab (dose cumulativa). A necessidade de administração de insulina foi contabilizada através de registos anteriores ao início do estudo dos participantes.

Constatou-se que, 2 anos após o início do ensaio clínico, o valor médio do peptídeo C no “grupo tratamento” foi 75% superior comparativamente ao “grupo controlo”. O declínio do peptídeo C também foi, em média, inferior no “grupo tratamento”, (média de -0.28 nmol/L vs média de -0.46 nmol/L no grupo placebo, $P=0,002$). Quanto ao atingimento de valores de HbA1c <7.5%, não houve diferenças significativas entre os grupos, embora o “grupo tratamento” tenha necessitado de doses significativamente menores de insulina para atingir o controlo glicémico desejado.

Os títulos de autoanticorpos foram semelhantes entre os participantes do “grupo tratamento”, verificando-se apenas uma redução significativa no autoanticorpo ZnT8 no final do primeiro ano de tratamento. As diferenças no final do segundo ano não foram estatisticamente significativas para nenhum dos autoanticorpos.

É importante ressaltar que, dentro do “grupo tratamento”, a evolução dos níveis de peptídeo C foi variável entre os indivíduos, o que sugere que existem características específicas, clínicas e imunológicas, que podem contribuir para uma heterogeneidade de resposta. Todos os 25 participantes de “grupo controle” perderam $\geq 40\%$ da resposta de peptídeo C em 2 anos; 27 dos 49 participantes do “grupo tratamento” apresentaram um declínio de peptídeo C semelhante, de cerca de $\geq 40\%$ (“não respondedores”); mas os restantes 22 participantes tiveram um declínio $< 40\%$ do peptídeo C (“respondedores”). Verificou-se que os participantes “respondedores” apresentaram valores médios de HbA1c mais baixos do que os restantes (7,05% vs 7,78%, $P=0,011$) e utilizaram doses inferiores de insulina (média de 0,28 unidades/kg/dia vs 0,49 unidades/kg/dia, $P=0,004$). Além disso, no grupo “respondedores”, os valores de peptídeo C mantiveram-se acima do nível da linha de base (cerca de três vezes superior aos do “grupo controle”) por pelo menos 18 meses, enquanto no grupo “não respondedores” o efeito inicial foi modesto. Porém, a medição do peptídeo C da linha de base não foi significativamente diferente entre os grupos “respondedores” e “não respondedores” (média de 0,78 nmol/L vs média de 0,68 pmol/L, $P=0,245$).

Comparativamente ao estudo Protégé de fase III, os resultados deste estudo demonstraram um efeito mais consistente na manutenção da produção de insulina endógena durante a evolução da DM1. Tal pode ser explicado por diversos fatores, nomeadamente o facto de haver poucas perdas de seguimento, os participantes serem mais jovens e exclusivamente de nacionalidade americana, com diagnóstico recente da doença. Também, houve menos necessidade de insulina exógena, níveis mais baixos de HbA1c e menos episódios de cetoacidose diabética. O segundo ciclo de tratamento com o teplizumab levantou a possibilidade do segundo curso ser eficaz na manutenção dos níveis de peptídeo C neste subgrupo. No entanto, não podemos avaliar isso diretamente, pois não existia um grupo de controle, recebendo um curso único de tratamento.

Além disso, analisando as diferenças encontradas nos parâmetros imunológicos entre o grupo “respondedor” versus “não respondedor”, verificou-se diminuição da produção de IFN- γ por parte das células T CD8 $^{+}$ e CCR4 $^{+}$ CD4 $^{+}$ no grupo “respondedor”, sugerindo uma menor frequência de células Th1, o que pode justificar o efeito mais robusto neste grupo, dado que o fenótipo Th1 tem sido associado a células T patogénicas.⁵⁵⁻⁵⁷

Concluindo, o presente ensaio clínico demonstrou um efeito robusto do teplizumab num subconjunto de indivíduos com DM1 de início recente. Neste subgrupo, foram encontradas diferenças em parâmetros metabólicos e imunológicos, indicando que ambos contribuem para a eficácia da terapêutica.

4.4. *Perdigoto AL et al (2019)*¹¹

Neste estudo, os autores prolongaram o seguimento dos participantes do ensaio clínico “AbATE” que apresentaram níveis de peptídeo C doseáveis no término do ensaio, por um período médio de 7 anos, com o objetivo de avaliar os efeitos a longo prazo do teplizumab no estado imunológico e metabólico. Cerca de 56% dos participantes do ensaio inicial, 31 do grupo teplizumab e 12 do grupo placebo, foram incluídos no seguimento seguinte. Foram considerados três grupos, “grupo tratamento respondedor”, “grupo placebo” e “grupo tratamento não respondedor” (correspondente aos indivíduos que não apresentaram níveis de peptídeo C doseáveis no término do ensaio e, portanto, não foram incluídos no seguimento subsequente). A resposta de peptídeo C avaliada nos MMTT foi semelhante entre os participantes que retornaram a estudo. Porém, a percentagem de participantes com níveis de peptídeo C >0.2 nmol/l foi superior no “grupo tratamento respondedor” (40%) comparativamente ao “grupo placebo” (16,7%) e “grupo tratamento não respondedor” (14,3%). Constatou-se também que os participantes do “grupo tratamento respondedor” tiveram um menor declínio dos níveis de peptídeo C. Contudo, não se verificaram diferenças significativas nos níveis de HbA1c e na necessidade de insulino terapia entre os grupos.

Ainda, de realçar, no “grupo tratamento respondedor” objetivou-se uma frequência significativamente aumentada da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) nas células T CD8⁺ de memória e anérgicas.

Os resultados do estudo apresentado mostram que nos indivíduos do “grupo tratamento respondedor” há uma redução persistente no declínio dos níveis do peptídeo C e uma manutenção das respostas imunológicas até 7 anos após o diagnóstico de DM1.

4.5. *Long SA et al (2017)*⁵⁸

Este estudo visou avaliar a cinética das subpopulações de células T no sangue periférico após dois ciclos de 14 dias de teplizumab, por via endovenosa, com espaçamento de um ano, em indivíduos com diagnóstico recente de DM1 incluídos no ensaio clínico “AbATE”. O *outcome* primário considerado foi a preservação dos níveis de peptídeo C, medidos através do MMTT,

dois anos após o início do ensaio clínico. Os ensaios imunológicos foram realizados nos indivíduos que completaram o tempo de seguimento, bem como os dois ciclos de tratamento.

Após o primeiro ciclo de teplizumab, houve uma redução das células T CD4⁺ reg e não reg, células T CD8⁺, células Treg e células NKT em aproximadamente 35 a 60% dos indivíduos, sendo que todas as subpopulações voltaram aos níveis prévios ao tratamento passado dois meses. Constaram-se reduções semelhantes após o segundo ciclo de tratamento. Apesar de os níveis das células T CD4⁺ terem permanecido significativamente mais baixos durante o período de dois anos, os níveis das células T CD8⁺ e NKT recuperaram até o décimo quinto mês. No que concerne às células T CD4⁺ circulantes, houve uma redução mais acentuada da subpopulação Treg do que não Treg (diminuição de 58% versus 35%, respectivamente). O grau de redução das células T no sangue periférico, duas semanas após cada curso, não se correlacionou com os níveis de expressão CD3. Esta constatação sugere que o teplizumab promove a migração e modulação das subpopulações de células T.

Verificaram-se aumentos transitórios nas células Treg PD-1⁺Foxp3⁺ e nas células anérgicas (CD57⁺KLRG1⁺PD-1⁺) da subpopulação de células T CD4⁺, bem como aumentos mais sustentados nas células T CD8⁺ com fenótipos de exaustão (CD57⁺KLRG1⁺PD-1⁺, TIGIT⁺KLRG1⁺) e nas células T CD8⁺ de memória com expressão reduzida de CD127. Estas alterações fenotípicas foram consistentes com uma resposta favorável ao tratamento no subgrupo de participantes que não desenvolveram anticorpos antifármaco após o primeiro ciclo de teplizumab.

Assim, a eficácia do teplizumab aparenta estar relacionada com a indução de anergia e exaustão celular nas células T CD8⁺, assim como com a expansão de subpopulações de células T tolerogénicas.

4.6. Herold KC et al (2019)⁵⁹

Este foi um ensaio clínico do centro TrialNet de fase II (TN-10), randomizado, controlado por placebo e duplamente cego, com um seguimento médio de 2 anos. Os participantes selecionados, sem diagnóstico de diabetes, eram familiares de indivíduos com DM1 e idades ≥8 anos, que apresentavam características de alto risco para o desenvolvimento da patologia, nomeadamente dois ou mais autoanticorpos doseáveis e uma PTOG anormal nos seis meses antecedentes à randomização.

Dos 76 participantes incluídos, 44 receberam um único ciclo de 14 dias de teplizumab (9.14mg/m²) e 32 participantes receberam placebo, sendo que a progressão para DM1 foi avaliada através de PTOG. A primeira prova foi realizada três meses após a primeira infusão e, posteriormente, de seis em seis meses. O *outcome* primário foi o tempo médio decorrido entre a randomização e o diagnóstico de DM1 de acordo com os critérios da ADA.

A DM1 foi diagnosticada em 19 (43%) dos participantes do grupo teplizumab e em 23 (72%) do grupo placebo. Constatou-se que o tempo médio até ao diagnóstico de DM1 no grupo teplizumab foi de 48,4 meses e de 24,4 meses no grupo placebo ($P=0,006$). No que respeita às taxas anuais de diagnóstico de DM1, foram de 14,9% no grupo teplizumab e de 35,9% no grupo placebo. Adicionalmente constatou-se que o doseamento das células T CD8⁺ “exaustas” foi superior no grupo teplizumab. Tal está associado a uma menor resposta por parte das células T e já havia sido verificado em estudos anteriores, como referido acima.^{60,61}

Nos participantes que desenvolveram DM1, 41% foram diagnosticados no primeiro ano após a randomização e o risco foi substancialmente inferior no grupo teplizumab. A rápida progressão para diabetes no grupo placebo confirmou o elevado risco de desenvolvimento da doença em crianças com autoanticorpos doseáveis, disglícemia na PTOG e declínio da massa de células β pancreáticas, já relatado por outros autores.⁶²⁻⁶⁵

Neste estudo, verificou-se que um único ciclo de teplizumab conseguiu retardar a progressão para DM1 em indivíduos com alto risco de DM1. Para além de um atraso médio do diagnóstico de diabetes de cerca de 2 anos, a percentagem de participantes que não desenvolveu DM1 no grupo teplizumab foi o dobro do grupo placebo (57% vs 28%,).

Os autores realizaram uma subanálise dos participantes do “grupo teplizumab”, tendo verificado que 49% apresentavam HLA-DR3 positivo e 65% HLA-DR4 positivo, sendo a resposta ao teplizumab mais favorável nos participantes com positividade para HLA-DR4 e negatividade para HLA-DR3. A resposta ao teplizumab foi igualmente mais robusta nos participantes do “grupo teplizumab” que não apresentavam autoanticorpos ZnT8 do que naqueles com positividade para o autoanticorpo, pelo que os autores consideraram que a presença de autoanticorpos ZnT8 possa estar associada a uma resposta autoimune mais pronunciada. De realçar que os restantes autoanticorpos associados à DM1 não apresentaram relação com a resposta ao teplizumab.

Importa referir que a resposta ao teplizumab foi superior nos indivíduos que apresentavam níveis de peptídeo C mais baixos. Esta constatação levou à inferência de que será necessário existir uma resposta imune ativa por parte do hospedeiro para que o teplizumab seja eficaz, devido ao seu mecanismo de ação.^{13,42}

4.7. Sims et al (2021)⁶⁶

Neste estudo, os autores, com o intuito de objetivarem se a terapêutica com o teplizumab melhorava a funcionalidade das células β pancreáticas nos participantes do ensaio clínico TN-10, analisaram os resultados metabólicos antes, durante e após o término do ensaio. Nos três meses subsequentes ao início do ensaio, constatou-se que a percentagem de PTOG

normalizadas aumentou em ambos os grupos, mas de forma mais significativa no “grupo placebo” de 15,6 para 36,7% ($P=0,02$), comparativamente ao “grupo teplizumab” de 6,8% para 32% ($P=0,009$). Mais tarde, verificou-se um aumento da presença de disglícemia nas PTOG em ambos os grupos, porém esta “conversão” foi mais lenta no “grupo teplizumab”. Os valores de HbA1c não diferiram de forma significativa entre os grupos. No que respeita aos doseamentos de peptídeo C, verificou-se que estes foram substancialmente superiores no “grupo teplizumab” comparativamente ao “grupo placebo” (média de 1,96 pmol/ml versus 1,68 pmol/ml, respetivamente, $P=0,006$). Apesar de não se terem constatado diferenças na razão pró-insulina/peptídeo C entre os grupos, os autores objetivaram que a secreção precoce e total de insulina foi igualmente superior no “grupo teplizumab”, sugerindo melhoria qualitativa da função das células β pancreáticas. Os autores justificam as alterações metabólicas apresentadas no “grupo teplizumab” com base no aumento da frequência das células T CD8+ de memória (TIGIT+KLRG1+), reduzindo a secreção de citocinas tóxicas, como o TNF- α e o IFN γ , responsáveis pela destruição das células β pancreáticas.

Salienta-se que 13 dos participantes do estudo foram seguidos por mais 5 anos, tendo permanecido 10 deles sem doença clínica (8 do “grupo teplizumab” e 2 do “grupo placebo”).

Como limitações do ensaio TN-10, são apontados o pequeno tamanho da amostra, o curto período de seguimento, e o facto do estudo se focar essencialmente na incidência da DM1 e não nas alterações metabólicas responsáveis pelo sucesso da terapêutica (níveis de peptídeo C, razão pró-insulina/peptídeo C, secreção de insulina,...).

Os autores consideram que um segundo ciclo de tratamento ou a adição de outras terapêuticas com intervenção diretas nas células β , em etapas chave do curso da doença, pode permitir o prolongamento do atraso da progressão da doença ou inclusive prevenir o diagnóstico de DM1.

5. Segurança e efeitos adversos da terapêutica com teplizumab – revisão dos estudos apresentados

No ensaio clínico “Protégé”^{52,53} a percentagem de efeitos adversos relatados foi semelhante nos quatro grupos do estudo, 99% nos grupos de intervenção (414/417 participantes) e 99% no grupo placebo (98/99 participantes), assim como a percentagem de efeitos adversos graves (10% nos grupos de intervenção vs 9% no grupo placebo). O rash cutâneo foi o efeito adverso mais frequentemente documentado nos grupos de intervenção (53%), surgindo em média ao sexto dia após o início da terapêutica. Maioritariamente foi de natureza maculopapular (60%) e autolimitado. No que respeita os efeitos adversos graves, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção e placebo. No entanto, o abandono do ensaio clínico por linfopenia, neutropenia, trombocitopenia e aumentos das enzimas hepáticas foi superior no grupo de intervenção em relação ao grupo placebo (9% vs 2%). A síndrome de libertação de citocinas ocorreu em 5% dos indivíduos dos grupos de intervenção.

No que concerne o ensaio clínico “AbATE”⁵⁴, os efeitos laterais mais comumente documentados foram rash cutâneo, infeções respiratórias superiores, cefaleias e náuseas, tendo sido autolimitados. Em termos de efeitos laterais graves, foram reportados em 10 participantes do grupo teplizumab e em 2 participantes do grupo placebo. A síndrome de libertação das citocinas ocorreu em 5 participantes do grupo teplizumab. A incidência de hipoglicemias graves foi semelhante em ambos os grupos. Apesar de, em alguns participantes que apresentavam seropositividade no início do estudo para o EBV e CMG, ter ocorrido um aumento da carga viral detetada por PCR, a mesma reverteu 2 meses após o tratamento. No período de seguimento de 7 anos dos participantes que retornaram após o término do ensaio clínico “AbATE”¹¹, foram notificados episódios de hipoglicemia mais frequentemente no grupo de controlo (diferença não é estatisticamente significativa). A incidência de infeções foi semelhante nos dois grupos.

Relativamente ao ensaio clínico TN-10⁵⁹, cerca de 15% dos participantes do “grupo teplizumab” apresentaram linfopenia nos 30 dias seguintes à administração, com resolução do quadro ao 45º dia, excecionando o caso de um participante. Em 36% dos participantes do “grupo teplizumab” ocorreu rash cutâneo autolimitado. Dos 30 participantes que apresentavam anticorpos contra EBV (16 no “grupo teplizumab” e 14 no “grupo placebo”) aquando do ensaio, constatou-se reativação do EBV em 8 participantes do “grupo teplizumab” nas 3 a 6 semanas após a administração de teplizumab, sendo que um dos participantes desenvolveu faringite, rinorreia e tosse. Posteriormente, os níveis de DNA do EBV tornaram-se indetectáveis, em média ao 77º dia. Além disso, 10 participantes do “grupo teplizumab” e 7 do “grupo placebo” apresentavam anticorpos anti-CMV anteriormente ao início do ensaio, tendo 1 deles, do “grupo

teplizumab”, apresentado níveis quantificáveis de DNA de CMV ao 20º dia após a administração de teplizumab que se tornaram indetetáveis ao 42º dia.

De acordo com *Long SA et al*⁵⁸ a reativação do EBV aparenta estar relacionada com o facto de o teplizumab aumentar a população de células T CD8⁺ com fenótipos de exaustão.

6. Relação do custo-benefício do teplizumab na prevenção da DM1

*Mital S et al*⁶⁷ procuraram avaliar o custo-benefício do tratamento com o teplizumab para diversos grupos de indivíduos alvo. Com este intuito, recorreram à microssimulação de Markov para comparar quatro grupos de indivíduos em risco de desenvolver DM1, candidatos à terapêutica com teplizumab. Foram aplicados diversos possíveis valores monetários para o teplizumab e a eficácia do fármaco foi ajustada para a qualidade de anos de vida. Os autores fizeram a seleção dos grupos tendo por base a probabilidade de resposta à terapêutica, de acordo com as características genéticas e presença de autoanticorpos especificados no ensaio TN-10⁵⁹. O primeiro grupo contemplou familiares de indivíduos com DM1; o segundo incluiu participantes com HLA-DR3 negativo ou HLA-DR4 positivo ou ambos (representando 76% dos indivíduos em risco no TN-10⁵⁹); o terceiro exclusivamente indivíduos HLA-DR4 positivo e HLA-DR3 negativo (41% dos indivíduos em risco no TN-10⁵⁹); e o quarto indivíduos sem a presença de autoanticorpos ZnT8 doseáveis, independentemente do HLA apresentado (26% dos indivíduos em risco no TN-10⁵⁹). Seguidamente, os autores desenvolveram uma árvore de decisão, de acordo com o modelo de Markov, para estimar o custo-benefício de cada grupo, considerando que todos os indivíduos iniciaram a terapêutica no estadio 1 da doença (Figura 3). Foi realizada uma coorte hipotética com cerca de 10000 indivíduos em risco de desenvolver DM1 e com idades compreendidas entre os 8 e 49 anos.

O custo de cada grupo incluiu o valor dos testes HLA-DR ou doseamento de autoanticorpo ZnT8, o valor do tratamento com teplizumab e o valor anual dos cuidados de saúde de acordo com a progressão da doença.

De acordo com a análise dos autores, o tratamento com o teplizumab, quando extensível a todos os indivíduos em risco, seria custo-efetivo para valores < 48900 dólares (\$). Para valores superiores, teria de ser feita uma seleção dos indivíduos de acordo com a estratificação dos grupos mencionados.

É de referir que o custo-benefício do teplizumab é variável, de acordo com o preço do fármaco, e igualmente dependente das características genéticas e imunológicas dos indivíduos. Caso o valor do fármaco seja > 100000\$, conforme tem sido referido pela indústria farmacêutica, só será custo-efetivo tratar 26% dos indivíduos em risco, ou seja, o grupo de indivíduos com autoanticorpos ZnT8 negativos.

7. *Food and Drug Administration* reprovou teplizumab no atraso da progressão da DM1

Em julho de 2021, a Food and Drug Administration (FDA) não aprovou a terapêutica com teplizumab, requerida pela biofarmacêutica Provention Bio, em indivíduos com elevado risco de desenvolver DM1, apesar da votação favorável do painel de consultores técnicos. A biofarmacêutica apresentou, na sua proposta, os resultados do ensaio clínico TN-10, do TrialNet.⁵⁹ Como justificção para a decisão, a FDA argumentou que o perfil farmacocinético do fármaco utilizado no estudo ponte não era igual ao do fármaco anteriormente administrado nos ensaios clínicos, nomeadamente no TN-10. No entanto, não foram apontados entraves relativamente à segurança ou eficácia do fármaco.⁶⁸

No estudo ponte, de fase III, “Protect”, que se encontra em curso, foram admitidos os indivíduos que desenvolveram DM1 após o término do ensaio TN-10 e que podiam iniciar a terapêutica no prazo de um ano após o diagnóstico. Este estudo pretende avaliar a eficácia e segurança do teplizumab, bem como se é capaz de retardar a perda de massa das células β pancreáticas, preservando a sua função.⁶⁹

A biofarmacêutica reformulou a proposta inicial e realizou uma nova submissão, que foi aceite em março de 2022. Espera-se que a FDA comunique a sua decisão em agosto do presente ano.⁷⁰

8. Conclusão

A DM1 é uma doença crónica grave, muito impactante para os sistemas de saúde mas, principalmente para a qualidade de vida destes indivíduos. A insulino-terapia e a auto-monitorização glicémica diárias não têm sido suficientes para a evicção das complicações agudas e crónicas da doença. Além disso, tanto as múltiplas administrações de insulina como os sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina, associam-se a algum grau de incómodo, e nem sempre se coadunam com o estilo de vida dos indivíduos.

O grande fardo associado à DM1 levou a um grande investimento da Ciência, nas últimas décadas, na compreensão da sua fisiopatologia, assim como na investigação de terapêuticas imunológicas, como o teplizumab. Considerando a natureza autoimune da DM1, o objetivo seria retardar a sua progressão, ou mesmo impedir o seu desenvolvimento, com recurso à imunoterapia.

Tendo em consideração a evidência científica acumulada ao longo dos anos, abordada ao longo da dissertação, fica claro que o teplizumab é capaz de reduzir o declínio dos níveis de peptídeo C e a necessidade de insulino-terapia, permitindo atingir um melhor controlo glicémico, em indivíduos com diagnóstico estabelecido de diabetes até há 2 anos. Estas observações, ao sugerirem que o estadio 4 da doença não implica uma perda irreversível das células β pancreáticas, e que é possível desacelerar o processo autoimune, assumem grande importância clínica na prevenção terciária.

Mais recentemente, resultados revolucionários revelaram também que o teplizumab permite atrasar o diagnóstico de DM1 por um período médio de dois anos, em crianças e adultos com elevado risco de desenvolver a doença, bem como induzir uma melhoria qualitativa e quantitativa da função das células β pancreáticas. Ainda, o facto de uma percentagem de indivíduos não ter desenvolvido DM1 durante um período de seguimento de 7 anos, abriu portas para a possibilidade de uma prevenção primária da doença.

Apesar de ainda não haver evidência científica suficiente de que é possível uma prevenção primária da DM1, é concebível a identificação de indivíduos em risco, nomeadamente através da existência de uma história familiar positiva, com subsequente doseamento de autoanticorpos GAD-65, IA-2, ZnT8 e IAA. A documentação da presença de múltiplos autoanticorpos surge como um marcador de risco, que pode ser utilizado para intervenções terapêuticas capazes de alterar a história natural da doença.

O teplizumab parece ser seguro e eficaz, ao retardar o início da DM1, o que o torna numa arma promissora num futuro próximo. É imprescindível que a investigação progrida, a fim de tornar a evidência mais robusta e consistente. Só assim será aceite pelas entidades

reguladoras para utilização na prática clínica, de forma a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos em risco, ou mesmo daqueles com DM1.

Procurando resultados ainda mais favoráveis, os efeitos imunológicos do teplizumab devem ser considerados futuramente em possíveis regimes terapêuticos duplos, com impacto quer na prevenção primária, quer na prevenção secundária da doença.

Bibliografia

1. *Diabetologia*, S.P.d., *Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. 2019.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2015; 38(6):971–978.
3. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007; 50(12):2439–42.
4. Morgan E, Cardwell CR, Black CJ, et al. Excess mortality in type 1 diabetes diagnosed in childhood and adolescence: a systematic review of population-based cohorts. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):801–07.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report (MMWR): diabetes death rates among youths aged ≤19 years, United States, 1968–2009. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6143a2.htm>.
6. Jones S, Khanolkar AR, Gevers E, et al. Cardiovascular risk factors from diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2019;7(1):e00062.
7. Urbina EM, Isom S, Bell RA, et al. Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e010150.
8. Benitez-Aguirre PZ, Januszewski AS, Cho YH, et al. Early changes of arterial elasticity in Type 1 diabetes with microvascular complications - A cross-sectional study from childhood to adulthood. *J Diabetes Complications*. 2017;31(12):1674-1680.
9. Warshauer JT, Bluestone, JA and Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2020;31(1):46–61.
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974.
11. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Immune Tolerance Network. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019; 62(4):655-664.
12. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013; 309(23):2473-2479.
13. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, et al. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91(1):123-127.
14. Parker MJ, Xue S, Alexander JJ, et al. Immune depletion with cellular mobilization imparts immunoregulation and reverses autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetes*. 2009;58(10):2277-2284.
15. Tian J, Dang H, O'Laco KA, et al. Homotaurine Treatment Enhances CD4⁺ and CD8⁺ Regulatory T Cell Responses and Synergizes with Low-Dose Anti-CD3 to Enhance Diabetes Remission in Type 1 Diabetic Mice. *Immunohorizons*. 2019;3(10):498-510.
16. Pociot F and Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387: 2331–39.
17. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008;359: 2849–50.
18. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:101–12.

19. American Diabetes association; United States of America: David A. D'Alessio, MD; [diabetes.org](https://www.diabetes.org/diabetes/genetics-diabetes); disponível em <https://www.diabetes.org/diabetes/genetics-diabetes>. Consultado pela última vez a 24/05/2022.
20. Roep BO, Arden SD, de Vries RR, et al. T-cell clones from a type-1 diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature* 1990; 345: 632–34.
21. Campbell-Thompson ML, Filipp SL, Grajo JR, et al. Relative Pancreas Volume Is Reduced in First-Degree Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):281-287.
22. Virostko J, Williams J, Hilmes M, et al. Pancreas Volume Declines During the First Year After Diagnosis of Type 1 Diabetes and Exhibits Altered Diffusion at Disease Onset. *Diabetes Care*. 2019 Feb;42(2):248-257.
23. Wasserfall C, Nick HS, Campbell-Thompson M, et al. Persistence of Pancreatic Insulin mRNA Expression and Proinsulin Protein in Type 1 Diabetes Pancreata. *Cell Metab*. 2017; 26(3):568-575.
24. Rodriguez-Calvo T, Zapardiel-Gonzalo J, Amirian N, et al. Increase in Pancreatic Proinsulin and Preservation of β -Cell Mass in Autoantibody-Positive Donors Prior to Type 1 Diabetes Onset. *Diabetes*. 2017; 66:1334–1345.
25. Eizirik DL, Miani M and Cardozo AK. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 2013;56(2):234-41.
26. Atkinson M, Bluestone J, Eisenbarth G, Hebrok M, Herold K, Accil Di, et al. How Does Type 1 Diabetes Develop? The Notion of Homicide or β -Cell Suicide Revisited. *Diabetes*. 2011; 60(5):1370–1379.
27. DiMeglio LA, Evans-Molina C and Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391(10138):2449-2462.
28. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10):1964-74.
29. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022 Apr 1;71(4):610-623.
30. Anand V, Li Y, Liu B, et al. T1DI Study Group, Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2269–2276.
31. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al. TEDDY Study Group. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021; 44(10):2260–2268.
32. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, et al. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes*. 1990; 39(10):1264-72.
33. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes*. 1988; 37(11):1574-82.
34. Christie MR, Mølvi J, Hawkes CJ, et al. Canadian-European Randomised Control Trial Group. IA-2 antibody-negative status predicts remission and recovery of C-peptide levels in type 1 diabetic patients treated with cyclosporin. *Diabetes Care*. 2002; 25(7):1192-7.
35. Silverstein J, Maclaren N, Riley W, et al. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988; 319(10):599-604.
36. Cook JJ, Hudson I, Harrison LC, et al. Double-blind controlled trial of azathioprine in children with newly diagnosed type I diabetes. *Diabetes*. 1989; 38(6):779-83.

37. Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002; 346(22):1685-91.
38. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care.* 2005; 28(5):1068-76.
39. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004; 363(9413):925-31.
40. von Herrath M, Bain SC, Bode B, et al. Anti-IL-21--liraglutide Study Group investigators and contributors. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(4):212-224.
41. U.S. National Library of Medicine (NLM), U.S. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; United States of America: *ClinicalTrials.gov*; disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00515099>. Consultado pela última vez a 30/05/2022.
42. Chatenoud L. CD3-specific antibody-induced active tolerance: from bench to bedside. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(2):123-32.
43. Chatenoud L, Thervet E, Primo J, et al. Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(1):123-7.
44. Chatenoud L, Baudrihay MF, Kreis H, et al. Human in vivo antigenic modulation induced by the anti-T cell OKT3 monoclonal antibody. *Eur. J. Immunol.* 1982;12(11):979-982.
45. Penaranda C, Tang Q and Bluestone JA. Anti-CD3 therapy promotes tolerance by selectively depleting pathogenic cells while preserving regulatory T cells. *J. Immunol.* 2011;187(4):2015-2022.
46. Perruche S, Zhang P, Liu Y, et al. CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor-beta from phagocytes digesting apoptotic T cells. *Nat. Med.* 2008;14(5):528-535.
47. Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J. Exp. Med.* 2003;198(12):1875-1886.
48. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts UB, et al. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J. Exp. Med.* 1986 163(5):1037-1050.
49. Steinman RM, Hawiger D and Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21:685-711.
50. Tran DQ. TGF- β : the sword, the wand, and the shield of FOXP3(+) regulatory T cells. *J Mol Cell Biol.* 2012;4(1):29-37.
51. Wu HY, Quintana FJ and Weiner HL. Nasal Anti-CD3 Antibody Ameliorates Lupus by Inducing an IL-10-Secreting CD4+CD25-LAP+ Regulatory T Cell and Is Associated with Down-Regulation of IL-17+CD4+ICOS+CXCR5+ Follicular Helper T Cells. *J. Immunol.* 2008;181(9):6038-6050.
52. Sherry N., Hagopian W., Ludvigsson J., et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2011;378(9790):487-497.
53. Hagopian W.; Ferry R. J., Sherry N. et al. Teplizumab Preserves C-Peptide in Recent-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Results From the Randomized, Placebo-Controlled Protege Trial. *Diabetes.* 2013;62(11),3901-3908.
54. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (Anti-CD3 mAb) Treatment Preserves C-Peptide Responses in Patients With New-Onset Type 1 Diabetes in a

- Randomized Controlled Trial: Metabolic and Immunologic Features at Baseline Identify a Subgroup of Responders. *Diabetes*. 2013; 62(11):3766–3774.
55. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Serum Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabet Med*. 2008;25(11):1349–1353.
 56. Coppieters KT, Dotta F, Amirian N, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med*. 2012;209(1):51–60
 57. Itoh N, Hanafusa T, Miyazaki A, et al. Mononuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Invest*. 1993;92(5):2313–2322.
 58. Long SA, Thorpe J, Herold KC, et al. Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2017; 319:3-9.
 59. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(7):603-613.
 60. Tooley JE, Vudattu N, Choi J, et al. Changes in T-cell subsets identify responders to FcR-nonbinding anti-CD3 mAb (teplizumab) in patients with type 1 diabetes. *Eur J Immunol* 2016; 46(1):230-241.
 61. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, et al. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Sci Immunol*. 2016; 1(5).
 62. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974.
 63. Herold KC, Vignali DA, Cooke A, et al. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(4):243-256.
 64. Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, et al. Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2015; 38(10):1975-1978.
 65. Herold KC, Usmani-Brown S, Ghazi T, et al. β Cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals. *J Clin Invest* 2015; 125:1163-73.
 66. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021; 13(583):eabc8980.
 67. Mital S and Nguyen HV. Cost Effectiveness of Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes Among Different Target Patient Groups. *Pharmacoeconomics*. 2020; 38(12):1359-1372.
 68. Medscape; England: Bettina Micka; [medscape.com](https://www.medscape.com); disponível em [FDA rejeita Teplizumab para atraso de diabetes tipo 1 \(medscape.com\)](https://www.fda.gov/oc/2022/05/fda-rejects-teplizumab-for-delaying-onset-of-type-1-diabetes). Consultado pela última vez a 24/05/2022.
 69. U.S. National Library of Medicine (NLM), U.S. National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; United States of America: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04270942?term=Teplizumab&cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+1&draw=2&rank=1>. Consultado pela última vez a 24/05/2022.
 70. Provention Bio; United States of America: [proventionbio.com](https://investors.proventionbio.com); disponível em <https://investors.proventionbio.com/2022-05-12-Provention-Bio-to-Host-a-May-19,-2022-Virtual-Investor-Event-Focused-on-the-Potential-Commercial-Launch-of-Teplizumab-Later-This-Year>. Consultado pela última vez a 24/05/2022.

Anexos

Tabela I – Outcomes primário, secundário e análise post-hoc no primeiro ano do ensaio.

Adaptado de Sherry N. et al⁵¹.

	Grupo “14 dias-alta-dose”	Grupo “14-dias-baixa-dose”	Grupo “6-dias-alta-dose”	Grupo placebo	Valor de p*
Outcome primário - Compósito de indivíduos com HbA1c <6,5% e dose de insulina<0,5 U/Kg/dia - Alteração do valor de linha de base da HbA1c	19,8% (n=41) -0,41% (2,3)	13,7% (n=14) -0,33% (2,2)	20,8% (n=22) -0,36% (2,1)	20,4% (n=20) -0,40% (2,7)	0,904 0,659
Outcome secundário - Alteração do valor de peptídeo C da linha de base (medição AUC) - Compósito de indivíduos com HbA1c<7% e dose de insulina<0,5 U/Kg/dia	-0,06 (0,36) 29,0% (n=60)	-0,14 (0,30) 26,6% (n=21)	-0,07 (0,39) 26,4% (n=28)	-0,09 (n=0,42) 24,5% (n=24)	0,382 0,404
Análise exploratória post-hoc dos outcomes - HbA1c - Alterações na insulinoaterapia (U/Kg/dia) - Média da alteração do valor de peptídeo C da linha de base (medição AUC) - Compósito de indivíduos com HbA1c<7% e dose de insulina<0,25 U/Kg/dia	7,9% (2,3) -0,04 (0,58); -0,07 (0,038)‡ -0,06 (-0,25 a 0,12) 13,0% (n=27)	8,0% (2,2) -0,07 (0,35) -0,13 (-0,33 a 0,01) 8,8% (n=9)	7,7% (1,9) -0,02 (0,35) -0,08 (-0,31 a 0,11) 9,4% (n=10)	7,8% (2,4) 0,01 (0,31) -0,14 (-0,30 a 0,02) 3,1% (n=3)	0,978 0,601 0,046 0,006

*Grupo “14-dias-alta-dose” versus grupo placebo

‡Excluído um valor atípico de insulinoaterapia > 8,5 U/Kg/dia

Tabela II – Outcomes ao fim do 2º ano de seguimento. Adaptado de *Hangiopan W et al*⁵²

Outcome	Grupo “14 dias-alta-dose” n= 207	Valor de <i>P</i>	Grupo “14 dias-baixa-dose” n= 102	Valor de <i>P</i>	Grupo “6 dias-alta-dose” n=106	Valor de <i>P</i>	Placebo n= 98
Alteração média dos níveis de peptídeo C da linha de base	-0,136	0,027	-0,198	0,968	-0,174	0,312	-0,191
Compósito de indivíduos com dose de insulina<0,5 U/Kg/dia e HbA1c<6,5%	17 (8,2)	0,775	6 (5,9)	0,402	10 (9,4)	0,859	9 (9,2)
Compósito de indivíduos com dose de insulina<0,25 U/Kg/dia e HbA1c<7%	11 (5,3)	0,070	4 (3,9)	0,183	3 (2,8)	0,339	1 (1,0)
Alteração média dos níveis de HbA1c da linha de base (%)	0,223	0,706	0,220	0,868	0,149	0,606	0,135
Alteração média das necessidades de insulina da linha de base (U/Kg/dia)	0,067	0,963	0,010	0,142	0,105	0,861	0,07

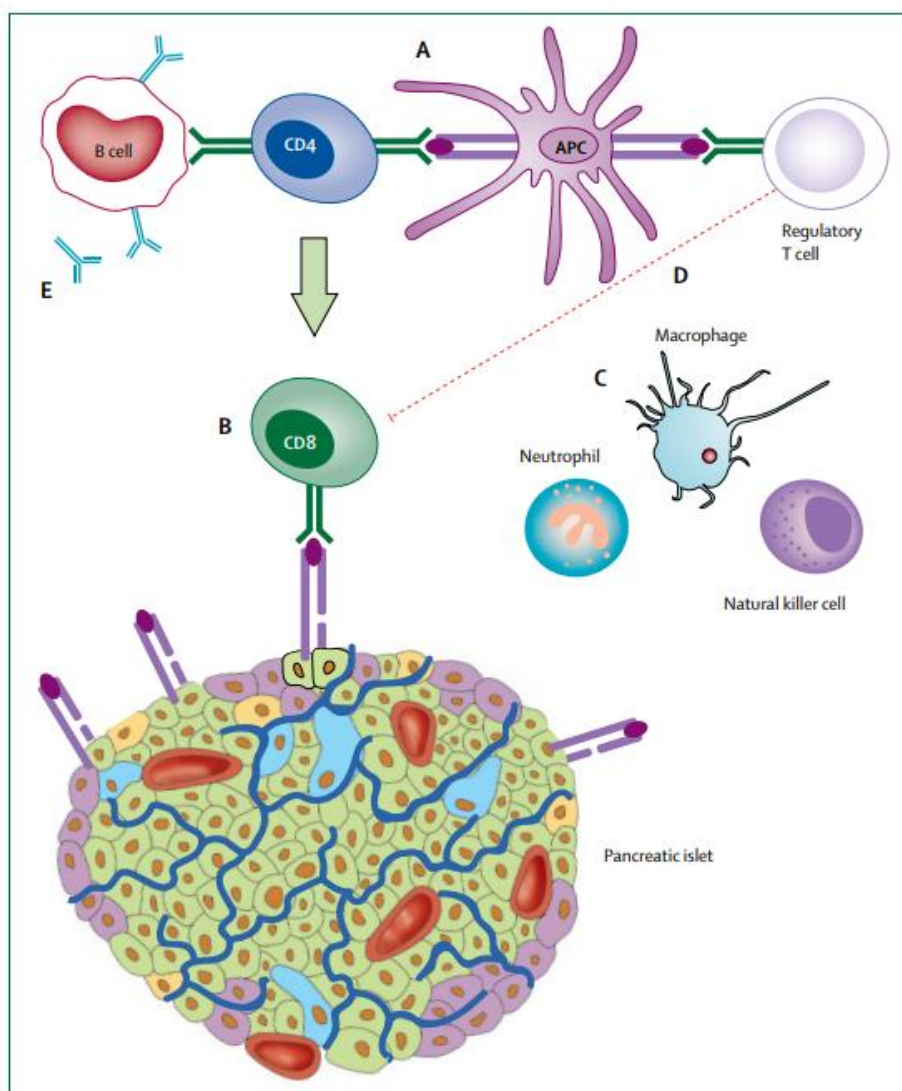


Figura 1 - Imunopatogénese da DM1. Fonte: DiMeglio LA, Evans-Molina C and Oram RA. *Type 1 diabetes. Lancet.* 2018; 391(10138):2449-2462. Com autorização dos autores.

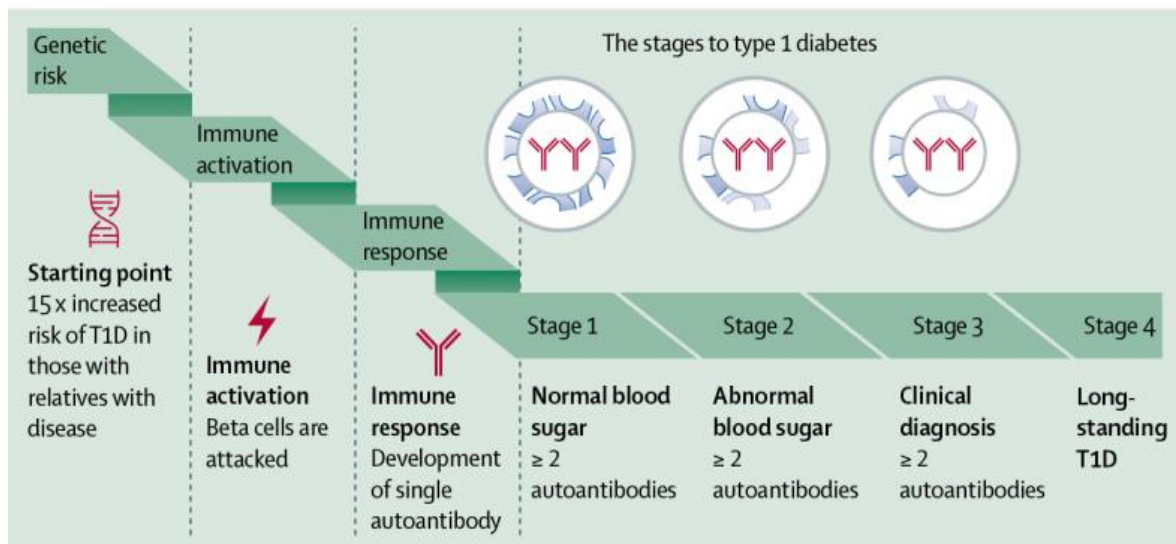


Figura 2 – Progressão da DM1 em estádios. Fonte: DiMeglio LA, Evans-Molina C and Oram RA. *Type 1 diabetes. Lancet.* 2018; 391(10138):2449-2462. Com autorização dos autores.

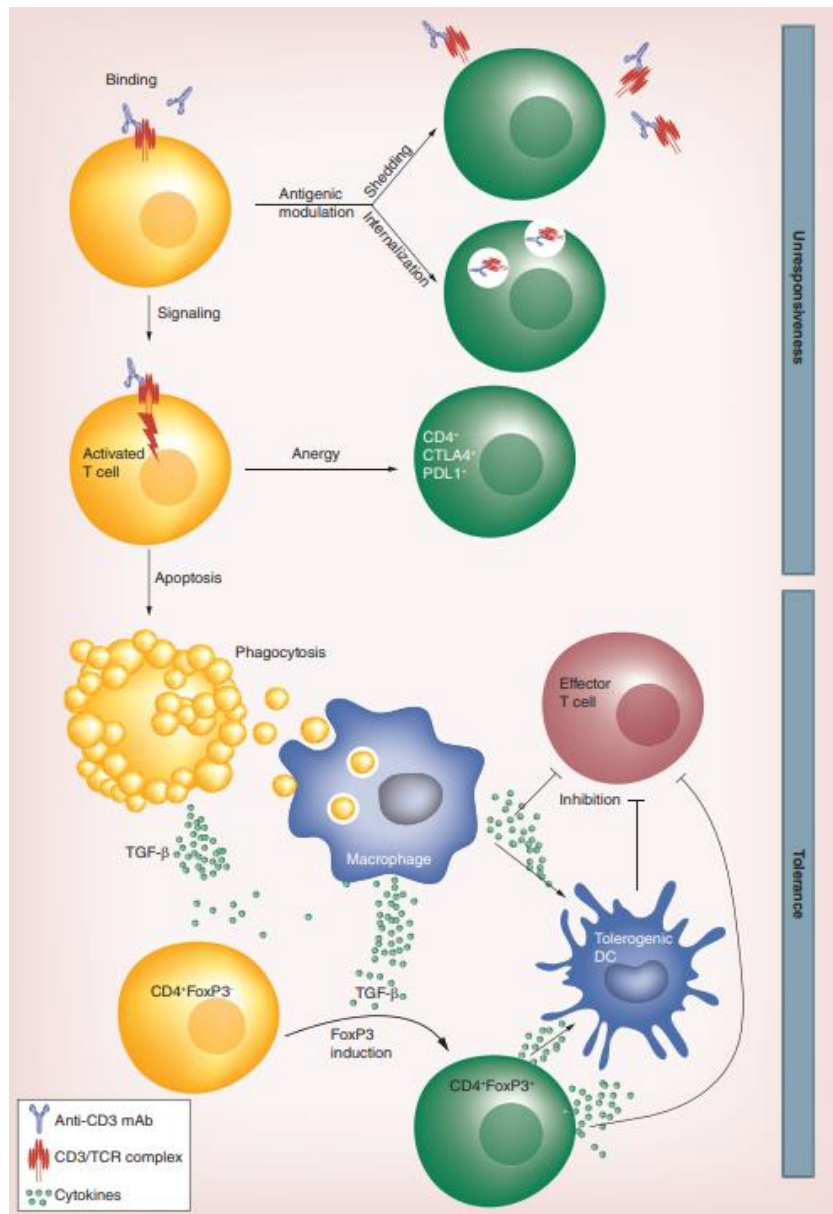


Figura 3 – Indução de tolerância imunológica através da administração IV do anticorpo anti-CD3. Fonte: “Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy*. 2016; 8(8):889-906.” Com autorização dos autores.

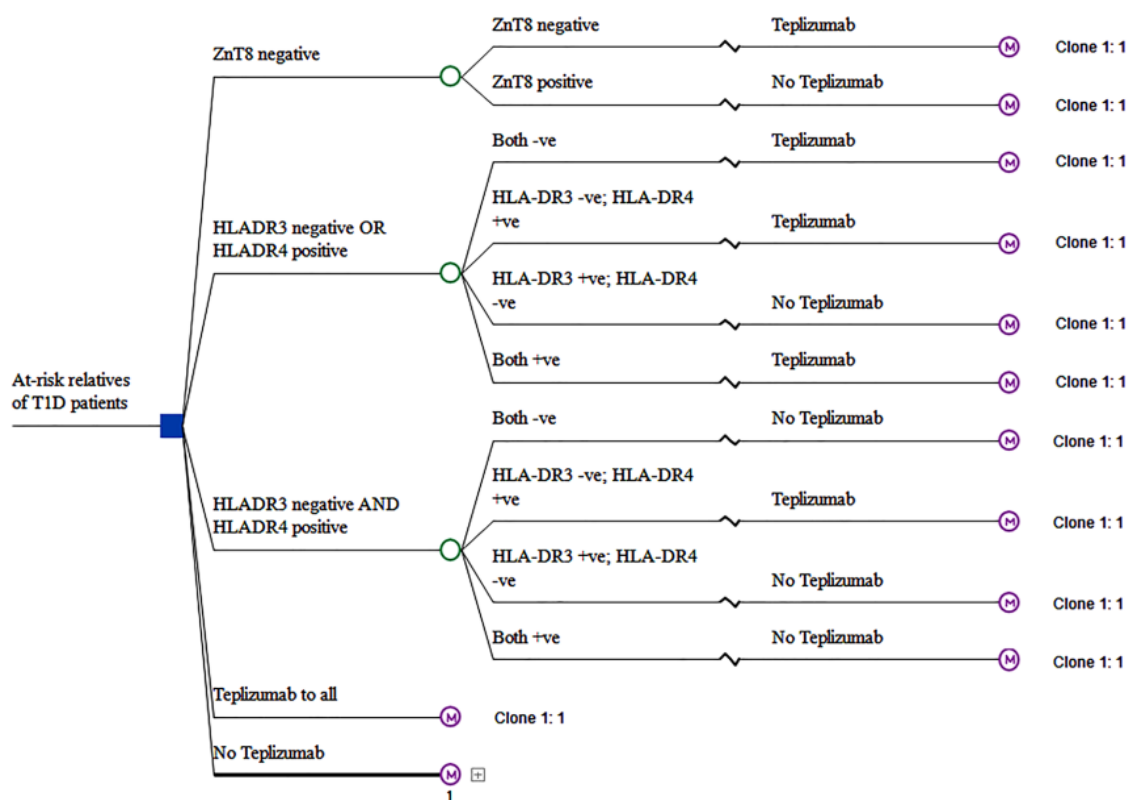


Figura 4 - Árvore de decisão dos diversos grupos de indivíduos em risco de desenvolver DM1. Fonte: Mital S and Nguyen HV. *Cost Effectiveness of Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes Among Different Target Patient Groups. Pharmacoeconomics. 2020; 38(12):1359-1372.* Com autorização dos autores.