



# **Teplizumab: uma promessa terapêutica no tratamento e prevenção da diabetes mellitus tipo 1**

**Marta Miguel Cruz Pereira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

**fevereiro de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Marta Miguel Cruz Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41639 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 22/02 /2024

*Marta Miguel Cruz Pereira*

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## **Dedicatória**

Aos meus avós, que embora já cá não estejam, certamente se encheriam de orgulho desta  
minha conquista.



## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Manuel Lemos, orientador desta dissertação, agradeço a disponibilidade e os ensinamentos transmitidos, imprescindíveis para a elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela formação que me proporcionou.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional e por todo o suporte emocional ao longo do meu percurso académico. Obrigada por apoiarem este sonho e me ajudarem a torná-lo realidade.

Ao meu namorado e melhor amigo, pelo apoio, por nunca me deixar desistir e me incentivar diariamente a dar o melhor de mim. Sem ti, este caminho seria mil vezes mais difícil.

Às minhas amigas e colegas de curso, pelo percurso inacreditável que vivemos juntas, pelo companheirismo e por tornarem a Covilhã uma segunda casa para mim.

A todos, muito obrigada.



## Resumo

**Introdução:** A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células beta do pâncreas, o que, por sua vez, resulta numa diminuição da produção de insulina. A incidência da DM1 tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, sendo, na atualidade, uma das doenças crónicas mais prevalentes na idade pediátrica. Esta patologia está associada a uma elevada morbilidade e mortalidade, uma vez que os pacientes apresentam complicações tanto a curto como a longo prazo relacionadas com o controlo glicémico inadequado. Atualmente, o tratamento consiste na administração de esquemas intensivos de insulina, tratamento esse que apenas trata os sintomas e não a causa. Torna-se, portanto, essencial o desenvolvimento de novas terapêuticas capazes de alterar o curso natural da doença. Os anticorpos monoclonais anti-CD3 mostraram-se eficazes em prevenir ou até mesmo reverter o início da DM1 em modelos animais. Dentro desta classe, o Teplizumab destacou-se como o mais promissor em termos de resultados.

**Objetivo:** O objetivo desta revisão é, assim, avaliar tanto a segurança como a eficácia do Teplizumab na prevenção e tratamento da DM1.

**Material e Métodos:** O presente trabalho teve como base a pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados "PubMed/MEDLINE" com uso das palavras-chaves "Type 1 Diabetes" e "Teplizumab". A pesquisa ficou restrita a ensaios clínicos randomizados cegos ou duplamente-cegos e estudos realizados em seres humanos. Foram, ainda, consultadas as listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados.

**Resultados:** Este estudo identificou um total de 13 ensaios clínicos, nos quais a terapêutica com Teplizumab demonstrou vantagens significativas tanto em indivíduos com elevado risco de desenvolver DM1, como em pacientes recentemente diagnosticados com a patologia. Nos pacientes considerados de alto risco, observou-se que o Teplizumab é capaz de retardar o diagnóstico da doença, enquanto preserva os níveis de peptídeo-C. Em pacientes recém-diagnosticados com DM1, a terapêutica evidenciou a capacidade de manter os níveis de peptídeo-C e reduzir as exigências insulínicas durante, pelo menos, 1 a 2 anos. Além disso, o fármaco revelou-se seguro quando utilizado em dose adequada, com a ocorrência de efeitos adversos leves e autolimitados na maioria dos casos.

**Discussão/Conclusão:** O Teplizumab representa, assim, uma nova esperança para os doentes com DM1, na medida em que, pela primeira vez na história, se vislumbra a

possibilidade de efetivamente prevenir o desenvolvimento da doença. Contudo, é imperativo obter mais evidências científicas para definir com precisão o papel terapêutico do Teplizumab na DM1.

## **Palavras-chave**

Teplizumab; Anticorpo monoclonal anti-CD3; Diabetes Mellitus tipo 1; Prevenção e Tratamento; Endocrinologia.

## Abstract

**Introduction:** Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic beta cells, resulting in a decreased production of insulin. The incidence of DM1 has been increasing over the past years, making it currently one of the most prevalent chronic diseases in pediatric age. This condition is associated with high morbidity and mortality, as patients experience both short-term and long-term complications related to inadequate glycemic control. Presently, the treatment involves the administration of intensive insulin regimens, addressing symptoms but not the root cause. Hence, it becomes essential to develop new therapeutics capable of altering the natural course of the disease. Monoclonal antibodies targeting CD3 have proven effective in preventing or even reversing the onset of DM1 in animal models. Among this class, Teplizumab has emerged as the most promising in terms of outcomes.

**Objective:** The objective of this review is, therefore, to evaluate both the safety and efficacy of Teplizumab in the prevention and treatment of DM1.

**Material and Methods:** This study was based on a literature review of scientific articles in the "PubMed/MEDLINE" database using the keywords "Type 1 Diabetes" and "Teplizumab." The search was limited to blinded or double-blinded randomized clinical trials and studies conducted in humans. Additionally, the reference lists of selected articles were consulted.

**Results:** This study identified a total of 13 clinical trials in which Teplizumab therapy demonstrated significant advantages in both individuals at high risk of developing DM1 and in patients recently diagnosed with the condition. In individuals considered at high risk, Teplizumab was observed to delay the onset of the disease while preserving C-peptide levels. In recently diagnosed DM1 patients, the therapy exhibited the ability to maintain C-peptide levels and reduce insulin requirements for, at least, 1 to 2 years. Furthermore, the drug proved to be safe when administered at an appropriate dose, with the occurrence of mild and self-limiting adverse effects in most cases.

**Discussion/Conclusion:** Teplizumab, thus represents a new hope for DM1 patients, as for the first time in history, the possibility of effectively preventing the development of the disease is envisaged. However, it is imperative to obtain more scientific evidence to precisely define the therapeutic role of Teplizumab in DM1.

## **Keywords**

Teplizumab; anti-CD3 monoclonal antibodies; Type 1 Diabetes Mellitus; Prevention and Treatment; Endocrinology

# Índice

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras .....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Acrónimos .....	xix
1.Introdução.....	1
1.1 Definição e classificação .....	1
1.2 Epidemiologia.....	1
1.3 Diagnóstico.....	2
1.4 Etiologia.....	2
1.5 Fisiopatologia .....	3
1.6 Imunopatologia .....	4
1.7 Papel do peptídeo-C.....	5
1.8 Prevenção e tratamento atual .....	6
1.9 Objetivo da dissertação .....	7
2. Materiais e Métodos .....	9
3. Resultados .....	11
3.1 Herold et al. (2002) .....	11
3.2 Herold et al. (2005) .....	12
3.3 Herold et al. (2009) .....	13
3.4 Sherry et al. (2011) .....	14
3.5 Herold et al. (2013) .....	15
3.6 Lebastchi et al. (2013).....	16
3.7 Hagopian et al. (2013) .....	18
3.8 Herold et al. (2013) .....	19
3.9 Long et al. (2017) .....	20
3.10 Perdigoto et al. (2019).....	21
3.11 Herold et al. (2019) .....	22
3.12 Sims et al. (2021) .....	23
3.13 Sims et al. (2021) .....	24
Discussão .....	31
Conclusão .....	37
Bibliografia .....	39



## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> História natural da progressão da DM1.....	4
---	---



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Características dos estudos incluídos.....	26
---	----



## Lista de Acrónimos

AUC	Area under the curve (área sob a curva)
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
EUA	Estados Unidos da América
GAD65	Glutamic acid decarboxylase 65 antibody (anticorpo anti descarboxilase do ácido glutâmico 65)
HbA1c	Hemoglobina glicada
HLA	Human leukocyte antigen (antigénio leucocitário humano)
IA-2	Tyrosine phosphatase antibody (anticorpo anti-tirosina fosfatase)
IAA	Insulin antibody (anticorpo anti insulina)
ICA	Islet cell antibody (anticorpo anti-células dos ilhéus)
IFN- $\gamma$	Interferon gamma (interferão-gama)
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta (interleucina 1 beta)
IV	Intravenoso
MMTT	Mixed-meal tolerance test (teste de tolerância com refeição mista)
NK	Natural killer
PD-1	Proteína de morte celular programada 1
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
QALYS	Quality-adjusted life year (anos de vida ajustados à qualidade)
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha (fator de necrose tumoral alfa)
TRECS	T-cell receptor excision circles (círculos de excisão do receptor de célula T)
Tregs	Regulatory T cells (células T regulatórias)
ZnT8	Zinc transporter 8 antibody (anticorpo anti transportador do zinco)



# 1.Introdução

## 1.1 Definição e classificação

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, nos ilhéus de Langerhans. A doença manifesta-se, na maioria das vezes, através de uma tríade clássica de sintomas, polidipsia, polifagia e poliúria, associada a um estado de hiperglicemia evidente, sendo necessário a implementação de insulino terapia exógena para o resto da vida (1). Apesar da terapêutica, o controlo glicémico é difícil de atingir e os efeitos a longo prazo dos níveis elevados de glicose no sangue levam a complicações, como a cetoacidose diabética, retinopatia, nefropatia, neuropatia e patologia cardiovascular (2). Apesar dos vários anos de investigação na área, diversas questões permanecem por responder no que diz respeito à epidemiologia da DM1, à eficácia das terapêuticas atuais, à compreensão da patofisiologia por detrás da doença e à prevenção ou cura da mesma (3).

## 1.2 Epidemiologia

Embora a DM1 possa ser diagnosticada em qualquer faixa etária, é uma das doenças crónicas mais frequentes da infância e adolescência. A DM1 representa cerca de 10% de todos os casos de diabetes no mundo. Os picos de apresentação ocorrem entre os 5 e os 7 anos de idade e durante a puberdade. Enquanto a maioria dos distúrbios autoimunes afeta maioritariamente mulheres, a DM1 é ligeiramente mais frequente no sexo masculino. A incidência da DM1 varia de acordo com a estação do ano e com o mês de nascimento. Mais casos são diagnosticados no outono e inverno, e nascer na primavera está associado a uma maior probabilidade de desenvolver doença (3). Atualmente, existem mais de 9 milhões de pessoas com DM1 em todo o mundo, sendo a sua incidência e prevalência geográfica altamente variável. A Finlândia e a região da Sardenha registam o maior número de casos por habitante, enquanto o menor número é registado na Venezuela e na China. (4) Em Portugal, segundo os últimos dados da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, foram registados um total de 3327 indivíduos com idades entre 0-19 anos com DM1, o que corresponde a 0,16% da população portuguesa neste escalão etário (5). A incidência global da doença aumentará de forma significativa durante a próxima década, principalmente em crianças com menos de 5 anos de idade (6).

### **1.3 Diagnóstico**

O diagnóstico de diabetes é estabelecido com base numa concentração de glicose no sangue em jejum de 8h superior a 126 mg/dL, numa glicemia aleatória maior do que 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos, ou glicemia  $\geq 200$  mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose. Na ausência de sintomas, a presença de glicemia anormal deve ser confirmada em duas ocasiões distintas. Um diagnóstico de diabetes também pode ser estabelecido com base numa concentração de hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 6,5%. No entanto, uma vez que a progressão da disfunção glicémica pode ser rápida em pacientes com DM1, a HbA1c é menos sensível para o diagnóstico do que as medições de glicose no sangue (7).

Apesar dos inúmeros esforços no sentido de padronizar o diagnóstico da diabetes mellitus, especialmente entre adultos, a distinção entre a diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2 continua a desempenhar um desafio para os clínicos. Uma característica clinicamente distintiva é a presença de anticorpos contra antígenos específicos dos ilhéus pancreáticos no caso da DM1. Mais de 90% dos indivíduos recentemente diagnosticados apresentam um ou mais dos seguintes anticorpos no início da doença: Anticorpo Anti Insulina (IAA), Anticorpo Anti Descarboxilase do Ácido Glutâmico 65 (GAD65), Anticorpo Anti-tirosina fosfatase (IA-2) ou Anticorpo Anti Transportador do Zinco (ZnT8). Estes anticorpos podem surgir antes dos 6 meses de idade, com um pico máximo de incidência antes dos 2 anos em indivíduos geneticamente suscetíveis. Assim, estão presentes meses a anos antes do início de sintomas. Desta forma, além de possuírem valor diagnóstico na DM1, podem auxiliar na identificação de pessoas com risco aumentado de desenvolvimento da doença (3).

No caso da DM1, a heterogeneidade da doença, tanto em termos de evolução como em termos dos mecanismos patogénicos subjacentes, levou a propor a classificação de diabetes tipo 1A/autoimune e diabetes tipo 1B/idiopática. Cerca de 70 a 90% dos portadores de DM1 enquadram-se no tipo 1A, definido pela presença de um ou mais marcadores autoimunes no início das manifestações clínicas (1).

### **1.4 Etiologia**

Apesar da etiologia da DM1 não estar totalmente esclarecida, sabe-se, atualmente, que é uma doença desencadeada por uma combinação complexa de fatores ambientais, genéticos e imunológicos (8).

A DM1 tem uma forte componente genética, no entanto, não se enquadra em nenhum padrão de hereditariedade, sendo assim, considerada uma doença complexa e

multifatorial. O risco de desenvolver DM1 na população em geral é de 1 em 300, no entanto quando um familiar em primeiro grau é portador da doença o risco aumenta para 1 em 20. Gêmeos monozigóticos apresentam uma taxa de concordância de doença de 30% a 50%, enquanto gêmeos dizigóticos registam uma concordância de 6% a 10%. Por outro lado, 85% dos novos casos de DM1 ocorrem em indivíduos sem história familiar da doença. As diferenças no risco dependem também do progenitor afetado: 2% se a mãe tiver a doença e 7% se for o pai (1).

A DM1 é uma doença poligênica, isto é, muitos são os genes que contribuem para o seu aparecimento. O sistema de antígeno leucocitário humano (HLA) localizado no cromossoma 6, conhecido como o locus IDDM1, é responsável por uma parte significativa da suscetibilidade genética que contribui para o risco de desenvolver a doença. Entre os muitos tipos de HLA, a classe II do HLA apresenta a associação mais forte com a DM1, onde os haplótipos DRB1\*0401-DQB1\*0302 e DRB1\*0301-DQB1\*0201 conferem a maior suscetibilidade, enquanto DRB1\*1501 e DQA1\*0102-DQB1\*0602 conferem resistência à doença (9). Os mecanismos pelos quais os haplótipos HLA interagem e modificam o risco não são completamente compreendidos. Foram ainda identificados mais de 60 loci não-HLA associados ao risco de desenvolvimento da DM1. Dentro destes os mais importantes são os loci INS, CTLA4 e PTPN22, destacando, novamente, o papel do sistema imunológico no desenvolvimento da patologia (3).

Muitos são os fatores ambientais associados ao desenvolvimento da DM1, entre eles, a dieta, os défices de vitamina D, a exposição a vírus, em particular os enterovírus e a composição da microbiota intestinal (10). Também a obesidade está associada a um maior risco de progressão para a doença na infância (11).

## **1.5 Fisiopatologia**

Ao contrário do que se admitia anteriormente, a evolução da DM1 não é aguda, mas sim um processo de destruição gradual, que muito provavelmente se desenvolve ao longo de vários anos, numa fase pré-clínica. No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células que produzem insulina já se encontram em número significativamente reduzido ou estão ausentes. O quadro histológico da DM1 é caracterizado pela presença de um infiltrado inflamatório do tipo linfomononuclear, conhecido como insulite, e pela ausência de células beta. As células secretoras de outras hormonas, como glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático, são poupadas (12).

A história natural da DM1 baseia-se no modelo formulado por George Eisenbarth em 1986 e inclui 3 estadios distintos (3). O estadio 1 define-se pela presença de um ou dois anticorpos mensuráveis com glicémia normal e sem sintomas. O processo autoimune é presumivelmente iniciado por um ou mais eventos desencadeadores não identificados. No estadio 2, mantêm-se os anticorpos e surge então disfunção glicémica, refletindo uma secreção inadequada de insulina. O estadio 3 corresponde ao estado de diagnóstico clínico, no qual os sintomas clássicos estão geralmente presentes e a terapêutica com insulina é iniciada. As células beta ainda estão presentes e funcionais, no entanto, estima-se que cerca de 60% a 90% da massa das células beta já tenha sido perdida no momento do diagnóstico clínico. A perda prolonga-se nos meses e anos seguintes, mas muitas pessoas com DM1 de longa duração ainda são capazes de secretar pequenas quantidades de insulina. Uma limitação significativa deste modelo prende-se com o facto de este ser inteiramente baseado em medições obtidas do sangue periférico (secreção de insulina, marcadores imunológicos, etc.) e parâmetros clínicos (idade de início, índice de massa corporal, necessidades de insulina exógena, etc.) (13).

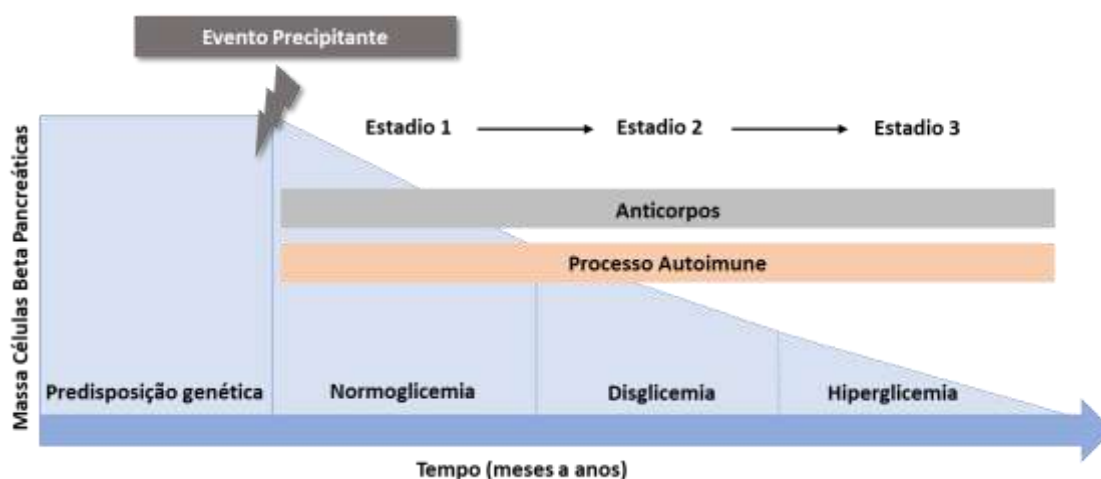


Figura 1: História natural da progressão da DM1.

## 1.6 Imunopatologia

A DM1 envolve, tal como outras doenças autoimunes, a interação de diferentes subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos. Entre estas populações celulares, estão incluídos os linfócitos T CD4+ e T CD8+, células B, natural killer (NK), macrófagos e células dendríticas, que desempenham um importante papel no desenvolvimento da resposta autoimune. O processo inicia-se quando os macrófagos e/ou células dendríticas apresentam autoantígenos específicos das células beta pancreáticas

aos linfócitos T CD4+. Os macrófagos ativos secretam citocinas que induzem a migração celular e estimulam vários tipos celulares a secretarem radicais livres extremamente tóxicos. Durante o processo de insulite, os linfócitos T CD8+ são as células predominantes, que após reconhecimento dos autoantígenos pancreáticos, efetuam a destruição das células-beta por citólise e apoptose. Dessa maneira, macrófagos, linfócitos T CD4+ e T CD8+ atuam sinergicamente na destruição das células beta pancreáticas. Os linfócitos T CD4+ ativos secretam várias citocinas pró-inflamatórias, entre elas, o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), o interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) e a interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), cuja principal ação é promover a proliferação e a diferenciação de linfócitos T e de outras células, incluindo linfócitos B e macrófagos. Os linfócitos B também participam no processo, quer como células apresentadoras de antígenos, quer como plasmócitos secretores de autoanticorpos. Desta maneira, ao longo do tempo, as células beta vão diminuindo em número e em função, levando à diminuição da produção de insulina e peptídeo-C (12).

## **1.7 Papel do peptídeo-C**

As células beta pancreáticas produzem insulina. No processo de biossíntese da insulina, a pró-insulina é clivada em insulina e peptídeo-C, um segmento de 31 aminoácidos. Ao contrário da insulina, o peptídeo-C não tem metabolização hepática e é eventualmente metabolizado pelos rins, com apenas uma pequena fração sendo excretada na urina. A sua semi-vida é de cerca de 30 minutos em pacientes saudáveis, sendo três a quatro vezes maior do que a semi-vida da insulina. Assim, no contexto da DM1, a dosagem de peptídeo-C desempenha um papel valioso na avaliação da função residual das células beta pancreáticas (14).

A medida padrão utilizada em investigação para medir a secreção endógena de peptídeo-C é o teste de tolerância com refeição mista (MMTT). Este teste permite medir a secreção basal/em jejum, aleatória ou sob estímulo, tendo esta última melhor correlação em detetar uma pequena secreção residual. A medição de peptídeo-C faz-se com colheitas nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos ou mais, após a ingestão oral de refeição mista. Os resultados definem-se com base nos valores absolutos máximos obtidos após o estímulo ou através da área sob a curva (AUC). Um valor de peptídeo-C entre 0,5 e 1,5 nmol/l (1,5 a 4,5 ng/ml) é considerado dentro da faixa de normalidade (16). Um valor  $<0,2$  nmol/l ( $<0,6$  ng/ml) numa colheita aleatória é um forte preditor de diagnóstico de DM1. Ao contrário, um valor  $\geq 1,0$  nmol/l ( $\geq 3$  ng/ml) sugere um diagnóstico de outro tipo de diabetes em 50% dos casos, uma vez que nos casos de Diabetes Mellitus tipo 2 a produção de insulina está frequentemente preservada (15).

Para além disto, alguns ensaios clínicos mostraram que, em pacientes com DM1, a persistência de alguma secreção residual de insulina está associada a um melhor controlo glicémico, diminui a hipoglicémia grave e protege das complicações micro e macrovasculares. Segundo o “*Diabetes Control and Complications Trial*”, até níveis modestos de peptídeo-C endógeno conferem benefícios de saúde a longo prazo. Assim, a preservação da secreção de peptídeo-C é um resultado primário legítimo para as terapias de intervenção e foi sugerido que este objetivo sirva de base para a aprovação de uma terapia de intervenção na DM1 (15).

## **1.8 Prevenção e tratamento atual**

A descoberta da insulina no ano de 1921-22 representa, indiscutivelmente, o evento terapêutico mais significativo na história da DM1. Atualmente, a administração de insulina exógena ainda é o único tratamento válido para indivíduos com DM1. No entanto, nem sempre proporciona a regulação metabólica necessária para prevenir as complicações associadas à doença (3).

Ao longo de mais de 30 anos, a maioria dos esforços para curar a DM1 tem-se concentrado em alterar o ataque do sistema imunitário às células beta. Inicialmente, foram utilizados fármacos imunossupressores como a ciclosporina, azatriopina, prednisona e a globulina antitimócito, mas a utilidade destes ficou bastante limitada devido aos seus efeitos adversos e ao baixo impacto na prevenção do desenvolvimento da doença. O Rituximab, o CTLA4Ig e o Alefacept podem atrasar a queda nos níveis de peptídeo-C em alguns pacientes nos primeiros anos após o início da doença, no entanto, nem todos respondem à terapia, e o efeito do Rituximab começa a diminuir após 2 anos. Muitos medicamentos, incluindo aqueles que foram bem-sucedidos no tratamento de outras doenças autoimunes não tiveram sucesso. No entanto, os anticorpos monoclonais anti-CD3 mostraram-se capazes de prevenir ou até mesmo reverter o início da DM1 em modelos animais (16).

Dentro desta classe, o anticorpo Teplizumab demonstrou ser o mais promissor em termos de resultados. Este é, também, conhecido por MGA031 e hOKT3-g1 (Ala-Ala) e é um anticorpo monoclonal anti-CD3 humanizado, cuja região Fc sofreu um processo de mutação, de forma a diminuir a sua toxicidade. O Teplizumab foi investigado inicialmente no sentido de ser utilizado no tratamento da rejeição aguda do aloenxerto renal e só posteriormente em doenças autoimunes, incluindo a DM1 estadio 2 e estadio 3, a psoríase e a artrite psoriática (17).

## **1.9 Objetivo da dissertação**

O objetivo desta revisão é, assim, avaliar tanto o mecanismo de ação como a segurança e eficácia do Teplizumab na prevenção e tratamento da DM1. Nesta dissertação, serão também abordados tópicos como a otimização da dosagem, efeitos adversos, seleção adequada de pacientes e possíveis combinações com outros tratamentos. Para tal, serão apresentados e discutidos ensaios clínicos randomizados no âmbito do tema.



## 2. Materiais e Métodos

Para elaborar esta revisão da literatura, realizou-se uma pesquisa bibliográfica no motor de busca "PubMed/MEDLINE" (disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). A seleção dos artigos foi efetuada entre janeiro e maio de 2023, utilizando as palavras-chave "*Type 1 Diabetes*" e "Teplizumab". A pesquisa ficou restrita a ensaios clínicos randomizados cegos ou duplamente-cegos e estudos realizados em seres humanos. Durante a pesquisa, não foi estabelecida nenhuma limitação temporal quanto à data de publicação. Além disso, através da análise dos resumos (ou "*abstracts*"), foram excluídos os estudos que não eram relevantes para o tema em questão.

A pesquisa na base de dados resultou num total de 15 resultados. Após a leitura e avaliação dos textos completos, 12 artigos foram considerados elegíveis. A pesquisa foi depois complementada com a consulta das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados. Assim, nesta revisão da literatura serão analisados 13 ensaios clínicos, com as características resumidas na Tabela 1.



## 3. Resultados

### 3.1 Herold et al. (2002) (18)

Ensaio clínico anteriores com terapias imunomoduladoras como a ciclosporina e prednisona mostraram melhorias significativas em diversos parâmetros clínicos, porém, apresentaram uma taxa de efeitos adversos consideráveis, o que, por sua vez, restringiu o seu uso. Um estudo realizado em modelos animais demonstrou que um anticorpo monoclonal anti-CD3, hOKT3g1 (Ala-Ala), podia prevenir ou até mesmo reverter a DM1. Assim sendo, iniciou-se um ensaio clínico randomizado, controlado, de fase 1-2, no qual se estudaram os efeitos do hOKT3g1 (Ala-Ala) na preservação da função das células beta pancreáticas em pacientes recentemente diagnosticados com DM1. Um total de 24 pacientes, com idades compreendidas entre os 7,5 e os 30 anos e diagnosticados há menos de 6 semanas, foram elegíveis para o ensaio e, posteriormente, distribuídos aleatoriamente entre o grupo experimental e o grupo controlo em igual número. Todos apresentavam pelo menos um dos seguintes anticorpos: anti-GAD65, ICA512 ou o anticorpo anti-insulina. O fármaco foi administrado por via intravenosa ao longo de 14 dias de tratamento (1,42 µg por quilograma de peso corporal no dia 1; 5,67 µg por quilograma no dia 2; 11,3 µg por quilograma no dia 3; 22,6 µg por quilograma no dia 4; e 45,4 µg por quilograma nos dias 5 a 14); as doses administradas foram baseadas naquelas tipicamente utilizadas no tratamento da rejeição em procedimentos de transplante. Os pacientes foram submetidos a exames físicos, análises sanguíneas e questionados sobre efeitos adversos semanalmente durante duas semanas após a alta e, posteriormente, a cada dois a três meses. A HbA1c foi avaliada e um MMTT foi realizado a cada seis meses. Um ano após o início do ensaio clínico, verificou-se que o tratamento com o anticorpo monoclonal reduziu significativamente a queda nas respostas do peptídeo-C, indicando melhorias na produção de insulina. Por um lado, dois terços dos pacientes do grupo experimental registaram uma manutenção ou um aumento dos valores de peptídeo-C. Por outro lado, ocorreu um declínio constante na resposta do peptídeo-C em 10 dos 12 participantes do grupo de controlo. Os níveis de HbA1c e a necessidade de insulina diminuíram no grupo experimental e os efeitos persistiram para além de um ano de tratamento. Não foram registados episódios de hipoglicémia em nenhum dos grupos. No grupo experimental, observou-se uma diminuição transitória na contagem de linfócitos circulantes, principalmente nas subpopulações de células T CD4+, T CD8+ e células B. Além disso, verificou-se um aumento significativo nos níveis séricos de interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-5 e interleucina-10 em pacientes que receberam o agente farmacológico. Os efeitos adversos mais frequentes incluíram febre baixa, anemia

e exantema cutâneo, não se detetando casos de vasculite. Em suma, o tratamento nas primeiras semanas após o diagnóstico de DM1 com o anticorpo monoclonal anti-CD3 mostrou-se eficaz na interrupção da deterioração da produção de insulina na grande maioria dos 12 pacientes no primeiro ano de doença. O mecanismo de ação do anticorpo está sob investigação, mas especula-se que o mesmo possa alterar a resposta imunológica que causa a DM1, ou possa induzir uma população de células que influenciam o processo da doença, ou ambos.

### **3.2 Herold et al. (2005) (19)**

Após a obtenção de resultados promissores num estudo anterior envolvendo o anticorpo monoclonal anti-CD3, hOKT3g1 (Ala-Ala), em 2002, Herold et al. conduziram um subsequente ensaio clínico com o propósito de avaliar a sustentabilidade desses resultados ao longo de um período de dois anos após a administração do fármaco. (18) O estudo envolveu 42 indivíduos com idades compreendidas entre os 7,5 e os 30 anos, diagnosticados com DM1 há menos de 6 semanas. O diagnóstico foi estabelecido com base nos critérios da “*American Diabetes Association*”. Os pacientes do grupo experimental receberam o anticorpo anti-CD3 ao longo de um período de 12 ou 14 dias (primeiros 12 pacientes: dia 1, 1,42 µg/kg; dia 2, 5,67 µg/kg; dia 3, 11,3 µg/kg; dia 4, 22,6 µg/kg; dias 5–14, 45,4 µg/kg e os pacientes 13–21: dia 1, 460 µg/m<sup>2</sup>; dia 2, 919 µg/m<sup>2</sup>; e dias 3–12: 1,818 µg/m<sup>2</sup>). Enquanto os pacientes do grupo controlo passaram por estudos metabólicos e imunológicos semelhantes, mas não receberam o anticorpo. Os principais parâmetros avaliados foram as respostas do peptídeo-C ao MMTT, os níveis de HbA1c e o uso de insulina. Os participantes que receberam o fármaco mostraram respostas do peptídeo-C significativamente melhores após o MMTT em comparação com o grupo controlo. Um ano após o início do ensaio clínico, observou-se que 15 dos 21 participantes do grupo experimental, mas apenas 4 dos 19 do grupo controlo, mantiveram ou aumentaram os níveis de peptídeo-C ( $p < 0,01$ ). O efeito terapêutico mais pronunciado foi observado nos primeiros 6 meses, mas persistiu ao longo de um período de 2 anos. O grupo experimental apresentou níveis de HbA1c melhores e precisou de menos insulina exógena para manter o controlo da glicose. A média de HbA1c permaneceu abaixo dos 7% até aos 18 meses no grupo tratado com o fármaco. O tratamento foi geralmente bem tolerado. Alguns efeitos adversos incluíram febre, cefaleias, mialgias e artralgias. A grande maioria dos participantes do grupo experimental (90,9%) desenvolveu um exantema cutâneo. O tratamento causou também uma redução transitória na contagem de linfócitos circulantes. No entanto, quando as células T recuperaram, nos meses 1 e 3, houve um aumento no número relativo de células T CD8<sup>+</sup> em comparação com os valores iniciais, o que resultou

numa diminuição da proporção de células T CD4+ para células T CD8+ nos pacientes com respostas positivas ao tratamento ( $p < 0,011$ ). Concluindo, o estudo sugere que o tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD3 levou à preservação da produção de insulina e ao melhor controle da glicemia em indivíduos com DM1 recentemente diagnosticados. No entanto, os efeitos diminuíram ao longo do tempo, indicando a necessidade de estudos futuros de forma a prolongar os efeitos do tratamento.

### **3.3 Herold et al. (2009) (20)**

Neste ensaio clínico avaliaram-se os efeitos do anticorpo monoclonal anti-CD3, Teplizumab, antes denominado hOKT3g1 (Ala-Ala) no tratamento de pacientes recém diagnosticados com DM1, em média 1 mês após o diagnóstico. Foram selecionados 10 pacientes, 6 para o grupo experimental e 4 para o grupo controle. Os pacientes do grupo experimental deveriam receber três ciclos do fármaco, com um intervalo de seis meses entre cada ciclo, a fim de avaliar se a segunda e a terceira administração aumentariam a durabilidade dos efeitos do tratamento. No entanto, o ensaio clínico foi prematuramente encerrado devido à elevada incidência de efeitos adversos observados em seis indivíduos pertencentes ao grupo experimental após o primeiro ciclo de tratamento. Em 24 meses de acompanhamento, um total de 202 efeitos adversos foram reportados no grupo experimental, em comparação com apenas 50 no grupo de controle. Dos 202 efeitos adversos relatados, 67% deles estavam diretamente associados ao fármaco utilizado. O aumento no número de efeitos adversos deveu-se ao incremento da dose do fármaco face a estudos anteriores. O fármaco foi administrado por via intravenosa ao longo de um período de 30 minutos, seguindo o seguinte regime: dia 1: 460  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , dia 2: 919  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ , e dias 3-12: 1,818  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Apesar de não terem sido incluídos mais pacientes no estudo após os 10 iniciais, os pacientes tratados com o medicamento foram acompanhados durante 5 anos. Foram avaliados vários parâmetros, entre eles, a resposta do peptídeo-C ao MMTT, o uso de insulina exógena e os níveis de HbA1c. Os resultados mostraram que o uso do anticorpo Teplizumab não teve um impacto significativo nas respostas do peptídeo-C quando comparado com o grupo controle, provavelmente devido à pequena amostra. No entanto, houve uma tendência de melhoria nas respostas do peptídeo-C no grupo experimental. O tratamento com o Teplizumab resultou, também, numa redução significativa no uso de insulina pelos pacientes. Resumindo, este estudo está em consonância com ensaios clínicos anteriores, demonstrando que o tratamento com o anticorpo monoclonal Teplizumab, em pacientes recém-diagnosticados com DM1, resulta numa diminuição tanto no declínio da produção de insulina como nas necessidades de insulina durante 2 anos após o diagnóstico. A rápida recuperação das células T circulantes

e a ausência de níveis aumentados de “*T-cell receptor excision circles*” (TRECS) (sinal de novas células T recentemente produzidas) sugerem que o medicamento afeta a migração de linfócitos em detrimento da sua depleção. Uma dose mais alta do medicamento, aproximadamente 40% superior a doses usadas anteriormente, resultou num aumento tanto no número como na gravidade de efeitos adversos. No entanto, a relação entre a dose do anticorpo anti-CD3 e a duração da resposta precisa de mais investigação.

### **3.4 Sherry et al. (2011) (21)**

O estudo “*Protégé*” foi conduzido em 83 centros académicos, hospitais e clínicas localizados na América do Norte (Estados Unidos da América (EUA), Canadá e México), Índia, Israel e diversos países europeus, incluindo a República Checa, Estónia, Alemanha, Letónia, Polónia, Roménia, Espanha, Suécia e Ucrânia. O objetivo do estudo era avaliar a eficácia e segurança do tratamento com Teplizumab em pacientes recentemente diagnosticados com DM1. Os pacientes eram considerados elegíveis se cumprissem os seguintes critérios: idade entre 8 e os 35 anos, peso corporal superior a 36 kg, diagnóstico de diabetes estabelecido há no máximo 12 semanas em conformidade com os critérios estabelecidos pela “*American Diabetes Association*”, presença de níveis detetáveis de peptídeo-C e resultados positivos nos testes de anticorpos (ICA-512/IA-2, GAD 65 ou IAA). A amostra contou com 516 participantes randomizados em 4 grupos (2:1:1:1) estratificados por idades e país. O grupo “14 dias-alta-dose” recebeu uma dose cumulativa de 9,034 µg/m<sup>2</sup>; o grupo “14 dias-baixa-dose” recebeu uma dose cumulativa de 2,985 µg/m<sup>2</sup>; o grupo “6 dias-alta-dose” recebeu uma dose total de 2,426 µg/m<sup>2</sup> durante 6 dias seguida de 8 dias de placebo e o grupo placebo recebeu 14 dias de perfusão intravenosa de placebo. As doses foram repetidas na semana 26 e o seguimento teve a duração total de 2 anos. Todos os grupos mantiveram terapêutica com insulina exógena com o objetivo de manter os níveis de HbA<sub>1c</sub> ≤6.5%. As características basais eram equilibradas dentro dos grupos, mas diferentes em função das regiões. Os doentes na Índia apresentavam uma HbA<sub>1c</sub> e doses de insulina diárias mais elevadas e menor secreção basal de peptídeo-C, indicativo de diagnósticos mais tardios. Os indicadores de resultados primários avaliados foram as variações de HbA<sub>1c</sub> e as doses de insulina e os indicadores de resultados secundários foram a variação na secreção de peptídeo-C, medida pela AUC, a proporção de doentes com HbA<sub>1c</sub> <7% e com necessidades de insulina <0,5U/kg/dia. A HbA<sub>1c</sub> e as doses diárias de insulina diminuíram após a entrada no estudo, mas aumentaram após o terceiro mês, ao dia 91. O grupo “14 dias-alta-dose” apresentou a maior diminuição no uso de insulina ao longo do período de estudo, mas esta diferença não foi significativa. No entanto, 5% dos doentes que receberam Teplizumab não necessitaram de insulina exógena

no primeiro ano em comparação com nenhum dos doentes do grupo placebo, sendo que 15 doentes apresentaram uma HbA<sub>1c</sub> <7%. A proporção de participantes que atingiram HbA<sub>1c</sub> <7% e um uso de insulina <0,25 U/kg por dia foi maior no grupo “14 dias-alta-dose” do que no grupo placebo. Em relação ao peptídeo-C, o declínio foi menor no grupo “14 dias-alta-dose” do que no grupo placebo. Cerca de 40% do grupo “14 dias-alta-dose” apresentaram preservação ou aumento da AUC de peptídeo-C em relação à linha de base, em comparação com 28% do grupo placebo. Melhores resultados na preservação de peptídeo-C foram obtidos no grupo de “14 dias-alta-dose” e especificamente em três subgrupos: crianças de 8 a 11 anos, originário dos EUA, doentes randomizados às 6 semanas ou menos após o diagnóstico. Quase todos os participantes, aproximadamente 99%, apresentaram eventos adversos e cerca de 10% manifestaram eventos adversos graves com um padrão semelhante entre os grupos. A linfopenia e o exantema cutâneo ligeiro e autolimitado foram os efeitos adversos mais frequentes no grupo experimental. Em síntese, a análise efetuada possibilitou a identificação de subgrupos que demonstram maior propensão a responder positivamente ao tratamento. Observou-se que pacientes provenientes dos EUA e submetidos ao tratamento dentro de um período de até seis semanas após o diagnóstico alcançaram resultados superiores. Este achado sugere uma vantagem clara na intervenção precoce. Portanto, estudos subsequentes poderão beneficiar do recrutamento de participantes mais jovens tratados precocemente após o diagnóstico, visando potencializar os efeitos terapêuticos do fármaco.

### **3.5 Herold et al. (2013) (22)**

Neste ensaio clínico, denominado “*Delay*”, testou-se a hipótese do anticorpo monoclonal anti-CD3, Teplizumab, alterar o declínio na produção de peptídeo-C em doentes recentemente diagnosticados com DM1. A amostra contou com 58 pacientes com idades compreendidas entre os 8 e os 30 anos e diagnosticados com diabetes num período superior a 4 meses, mas inferior a 12 meses. Os participantes foram recrutados de quatro instituições académicas nos EUA: a Universidade de Yale, a Universidade da Califórnia em São Francisco, a Universidade do Colorado e o Hospital Infantil da Filadélfia. O diagnóstico de DM1 foi confirmado com base na história clínica e na presença de pelo menos um autoanticorpo positivo (anticorpo anti-células dos ilhéus (ICA), anti-GAD65 ou anti-ICA512). A randomização foi estratificada por duas categorias de tempo a partir do diagnóstico: 4–8 meses e 9–12 meses. Todos os inscritos seguiram procedimentos de estudo idênticos ao longo do ensaio. Os participantes do grupo experimental receberam um ciclo de 14 dias de Teplizumab intravenoso (dia 1, 51 µg/m<sup>2</sup>; dia 2, 103 µg/m<sup>2</sup>; dia 3, 206 µg/m<sup>2</sup>; dia 4, 413 µg/m<sup>2</sup>; dias 5 a 14, 826 µg/m<sup>2</sup>), enquanto os participantes do grupo

controle receberam solução salina (154 mmol/l de NaCl). Os participantes foram instruídos a continuar com os esquemas terapêuticos anteriores e o seguimento realizou-se em intervalos de 1 a 3 meses durante todo o ano. Para avaliar a secreção de insulina, foram realizados testes de tolerância à glicose com amostragem em 11 momentos diferentes ao longo de 4 horas, aos 6 e 12 meses de acompanhamento. Em termos de resultados, aos 12 meses, o grupo experimental registou um valor total de peptídeo-C 17,7% superior ao grupo controle e também, uma menor diminuição nos valores de peptídeo-C quando comparado com o grupo controle. O grupo experimental necessitou de menos insulina exógena, mas não foram observadas diferenças no tratamento em relação aos níveis de HbA<sub>1c</sub>. O tempo desde o diagnóstico não influenciou a resposta ao tratamento, no entanto, foram registados melhores resultados no subgrupo de participantes mais jovens (<15 anos) e valores de HbA<sub>1c</sub> <6.5% no início do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns, registados em 40% dos participantes e mais prevalentes no grupo experimental, incluíram exantema cutâneo, linfopenia e náuseas. Um participante do grupo experimental desenvolveu infecção pelo vírus Epstein-Barr. Além disso, dois participantes do grupo experimental e um do grupo controle experimentaram episódios de Tempestade de Citocinas. No segundo mês, observou-se um aumento significativo das células T CD8<sup>+</sup> de memória central em indivíduos que responderam ao tratamento, em comparação com aqueles que não apresentaram resposta ao mesmo. Em resumo, este ensaio clínico demonstrou que o tratamento com o Teplizumab tem a capacidade de influenciar positivamente a progressão da DM1 e de atenuar a diminuição dos níveis de peptídeo-C em pacientes que já apresentam a doença estabelecida. Além disso, o estudo identificou um conjunto de características clínicas (idade) e parâmetros laboratoriais (HbA<sub>1c</sub>) que podem ser usados para identificar pacientes com maior probabilidade de responder positivamente ao tratamento, o que pode orientar investigações futuras nesta área.

### **3.6 Lebastchi et al. (2013) (23)**

A degradação das células beta do pâncreas, um processo central na patogénese da DM1, carece de uma metodologia de quantificação precisa. Os métodos atualmente utilizados para avaliar esse fenómeno não incorporam plenamente a complexidade do processo patológico subjacente e são influenciados por fatores metabólicos. Além disso, terapias imunológicas mais recentes, como o anticorpo monoclonal anti-CD3, Teplizumab, demonstraram a capacidade de atenuar a taxa de deterioração da função das células beta. No entanto, devido à falta de uma medida mais direta da destruição das células beta, ainda não foi possível avaliar adequadamente o impacto dessas terapias na causa fundamental

da doença. Desta forma, Lebastchi et al. desenvolveram um método próprio para detetar a destruição das células beta pancreáticas in vivo, através da medição da quantidade relativa de DNA de pré-proinsulina (INS) não metilado derivado das células beta no sangue (23). Esta abordagem baseia-se no facto de a insulina ser primariamente transcrita pelas células beta, nas quais ocorrem modificações epigenéticas no gene INS, como a desmetilação de sítios CpG, para cumprirem essa função. Quando as células beta morrem e libertam o seu DNA na circulação, o DNA libertado exhibe as modificações acima referidas. Portanto, a medição da quantidade de DNA INS não metilado na circulação periférica pode refletir a quantidade de morte das células beta. A amostra contou com 43 pacientes recentemente diagnosticados com DM1, 13 pacientes não diabéticos e 37 pacientes originários do ensaio clínico “*Delay*” (22). Pacientes recém- diagnosticados com DM1 apresentaram taxas mais elevadas de morte das células beta em comparação com indivíduos não diabéticos, mas pacientes com DM1 de longa data apresentaram níveis mais baixos (quase indetetáveis). Pacientes recém diagnosticados e tratados com Teplizumab apresentaram função das células beta preservada ( $p < 0,05$ ) e taxas de morte das células beta reduzidas significativamente ( $p < 0,05$ ). Assim, comprova-se que os níveis de DNA INS não metilado estão elevados em indivíduos recentemente diagnosticados com DM1 quando comparados com indivíduos saudáveis não diabéticos, sugerindo uma destruição ativa das células beta no momento de início da doença. Os níveis de DNA INS não refletem simplesmente a massa de células beta, no entanto, a medida quantitativa da morte das células beta é afetada pela massa total, visto que, em pacientes diagnosticados há vários anos, os níveis foram mais baixos do que mesmo nos indivíduos saudáveis não diabéticos. Embora os níveis de DNA INS não metilado tenham diminuído em indivíduos tratados com Teplizumab, juntamente com a redução no declínio da AUC do peptídeo-C e a redução na necessidade de insulina exógena, não encontraram uma relação direta entre as mudanças no DNA INS e esses parâmetros clínicos. Vários fatores podem estar implicados nesta relação. Os resultados sugerem também que a morte das células beta pode continuar por um período prolongado após o diagnóstico de DM1. Uma das grandes limitações desta abordagem é o facto da morte das células beta só poder ser detetada se estas libertarem o seu DNA no sangue. Isto provavelmente ocorre durante a morte celular necrótica associada à destruição imune por células T citotóxicas ou citocinas, mas não sabemos como se procede a morte celular no caso da DM1. Será, assim, importante desenvolverem estudos clínicos nesta área. Em síntese, esta investigação clínica demonstrou que os indivíduos recentemente diagnosticados com diabetes exibem uma taxa aumentada de morte das células beta pancreáticas em comparação com aqueles sem diabetes. Além disso, foi observado que o tratamento com o anticorpo Teplizumab está associado a uma redução na taxa de morte das células beta. Este método de avaliação tem o potencial de

enriquecer a nossa compreensão da patogênese da diabetes e aprimorar estratégias terapêuticas. Adicionalmente, oferece informações importantes para a tomada de decisões sobre a seleção de candidatos e o momento apropriado para intervenções terapêuticas.

### **3.7 Hagopian et al. (2013) (24)**

Este artigo descreve a análise longitudinal de dois anos do ensaio clínico denominado "*Protégé*" (21), com foco nos desfechos do grupo tratado com "14 dias de alta dose". Este grupo foi selecionado devido à observação de resultados superiores após os 12 meses anteriores de seguimento. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia do Teplizumab ao longo de 2 anos e identificar características associadas a respostas terapêuticas mais favoráveis. Uma grande maioria dos pacientes (90%) concluiu o período de seguimento de dois anos. Os resultados da análise indicaram a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação aos níveis de HbA1c. No entanto, observou-se que o tratamento com Teplizumab resultou numa redução significativamente menor na AUC do peptídeo-C quando comparado com o grupo controle que recebeu o placebo. Além disso, foram observadas respostas mais favoráveis ao tratamento em subgrupos específicos, nomeadamente nos pacientes diagnosticados até 6 semanas após o início do estudo, naqueles provenientes dos EUA e na faixa etária de 8 a 11 anos. No que diz respeito à administração de insulina, foram identificadas variações substanciais nas necessidades de insulina entre diferentes regiões geográficas. Em termos gerais, observou-se uma redução inicial nas doses de insulina, seguida por um aumento progressivo. No entanto, a maioria dos participantes dos EUA alcançou o objetivo de manter os níveis de HbA1c abaixo de 7% com doses diárias de insulina inferiores a 0,25 unidades por quilo de peso corporal por dia, em contraste com o grupo controle. Em relação aos efeitos adversos, não se constataram diferenças significativas entre os grupos de tratamento. As limitações deste estudo estão associadas principalmente à heterogeneidade das características iniciais da amostra de pacientes e à ausência de informações referentes aos marcadores genéticos HLA-DQ/DR. A inclusão destes marcadores poderia ter fornecido informações valiosas na identificação de subgrupos de pacientes com maior potencial de resposta ao tratamento. Após um período de investigação de dois anos, concluiu-se, novamente, que a administração de uma dose total de 17 mg de Teplizumab por ciclo de tratamento foi uma abordagem segura. Além disso, este regime terapêutico preservou a produção endógena de insulina e reduziu as necessidades de insulina exógena, contribuindo assim para a manutenção do controle glicémico em pacientes com DM1. Por fim, sugere-se que estudos futuros considerem a inclusão de pacientes mais jovens, com um perfil de controle glicémico otimizado e taxas

mais elevadas de secreção de insulina endógena. Além disso, a implementação do tratamento logo após o diagnóstico pode ser benéfica e merece consideração na investigação futura.

### **3.8 Herold et al. (2013) (25)**

Ensaio clínico anteriores com terapias imunomoduladoras em doentes recém-diagnosticados com DM1 mostraram resultados muito promissores. No entanto, não se verificou uma resposta positiva à medicação por parte de todos os pacientes, e a duração dessa resposta foi limitada. Este ensaio clínico denominado “*AbATE*” teve como objetivo avaliar se a administração de dois ciclos do anticorpo monoclonal Teplizumab pode atenuar a diminuição dos níveis do peptídeo-C em pacientes recém-diagnosticados com DM1. Para a seleção dos participantes, foram estabelecidos critérios específicos, nomeadamente a faixa etária compreendida entre os 8 e os 30 anos, o diagnóstico da DM1 há menos de 8 semanas, e a presença de pelo menos um dos seguintes anticorpos: anti-GAD65, anti-ICA512 ou ICA. A amostra contou, assim, com 83 pacientes randomizados em 2 grupos (2:1). O grupo experimental recebeu uma perfusão intravenosa (IV) de Teplizumab diluído numa solução salina isotónica durante 14 dias (dia 1, 51 µg/m<sup>2</sup>; dia 2, 103 µg/m<sup>2</sup>; dia 3, 206 µg/m<sup>2</sup>; dia 4, 413 µg/m<sup>2</sup>; dias 5–14, 826 µg/m<sup>2</sup>). O grupo controlo não recebeu nenhuma perfusão do placebo. Os pacientes foram submetidos a um MMTT a cada 6 meses durante 2 anos. Após 1 ano de tratamento, os pacientes do grupo experimental com níveis detetáveis de peptídeo-C receberam a segunda dose de Teplizumab (n=40). Dois anos após o início do tratamento, o grupo experimental registou um valor da AUC do peptídeo-C 75% superior em relação ao grupo controlo, da mesma forma que a descida no valor da AUC do peptídeo-C em relação à linha de base foi inferior no grupo experimental. Ao 24<sup>o</sup> mês, mais pacientes no grupo experimental apresentavam níveis detetáveis de peptídeo-C. Não foram registadas diferenças significativas nos níveis de HbA1c. Os efeitos adversos foram transitórios e registaram-se um total de 11 efeitos adversos graves, 10 no grupo controlo e 1 no grupo experimental. A Tempestade de Citocinas foi registada num total de 5 pacientes do grupo tratado com o fármaco. É importante destacar que os valores do peptídeo-C variaram consideravelmente dentro do grupo experimental. Portanto, concluiu-se que os pacientes que responderam melhor ao tratamento apresentavam inicialmente níveis mais baixos de HbA1c e taxas de utilização de insulina exogénea também menores, além de terem um maior número de linfócitos T CD8+ ativos. É importante ressaltar que os resultados obtidos foram substancialmente mais significativos (respostas de peptídeo-C 75% superiores em relação ao grupo de controlo) em comparação com os resultados previamente relatados no ensaio clínico

denominado "*Protégé*" (respostas de peptídeo-C aproximadamente 33% superiores em relação ao grupo que recebeu o placebo) (21). Em resumo, a administração de uma segunda dose do anticorpo monoclonal anti-CD3, Teplizumab, demonstrou eficácia num subgrupo específico de pacientes. Dentro desse subgrupo, foram identificadas diferenças em parâmetros imunológicos e metabólicos que sugerem que ambos desempenham um papel na eficácia do tratamento.

### **3.9 Long et al. (2017) (26)**

As bases dos mecanismos imunológicos pelos quais o Teplizumab preserva os níveis de peptídeo-C em indivíduos recém-diagnosticados com DM1 ainda permanecem pouco compreendidas. Portanto, neste estudo de seguimento do ensaio clínico "*AbATE*" (25), o objetivo foi investigar os efeitos exercidos por dois ciclos de tratamento com Teplizumab, separados por um ano, cada um com duração de 14 dias, sobre a população de células T. Inicialmente, acreditava-se que o Teplizumab reduzia a quantidade de células T, como outras terapias imunomoduladoras, incluindo OKT3, timoglobulina e anti-CD52. No entanto, observações mais recentes indicaram um aumento nas células TCD8+ de memória central. Esses estudos sugeriram que a terapia com Teplizumab possui propriedades agonistas que induzem alterações na composição da diferenciação e no estado de ativação dentro da população circulante de células T que expressam CD3. Quanto aos resultados deste ensaio, após o primeiro ciclo de tratamento, observou-se uma redução imediata de 35-60% na população de células T, incluindo CD4+ T reguladoras (Tregs) e não Tregs, células CD8+ e células NK, sendo que esses valores retornaram aos níveis iniciais após 2 meses. O segundo ciclo de tratamento teve um efeito semelhante na população de células T. Embora a frequência das células T CD4+ tenha permanecido significativamente reduzida em todas as avaliações realizadas até ao 24<sup>o</sup> mês, a percentagem de células CD8+ e NK recuperou até ao 15<sup>o</sup> mês. Logo após o início da terapêutica, foram observadas mudanças significativas na população específica de células T CD8+. Houve um aumento nas células CD8 de memória central, acompanhado por uma diminuição nas células de memória efetoras. Durante o segundo ciclo de tratamento, as mudanças induzidas pelo Teplizumab nas células CD8 de memória central e de memória efetora foram significativamente atenuadas em comparação com o primeiro ciclo. Não foram observadas alterações significativas nas percentagens de células T CD8 naïve após os ciclos de tratamento. A percentagem de células T CD8 KLRG1+TIGIT+, que estão associadas ao fenómeno de exaustão, aumentou 2 meses após o início do tratamento e permaneceu elevada 9 meses após o início de cada ciclo. De maneira semelhante, as células T CD8+ que exibem o fenótipo KLRG1+CD57-PD1+, previamente associado à

exaustão das células T CD8+ em infecções virais crônicas e cancro, também estavam aumentadas. Os efeitos do tratamento na população de células T CD4+ foram menores em comparação com os observados nas células T CD8+. Houve um leve declínio nas células T CD4+ de memória central e um aumento correspondente nas células T CD4+ de memória efetora após o segundo ciclo de tratamento em comparação com o primeiro, e esse efeito persistiu até ao 24<sup>o</sup> mês. Em cada ciclo de tratamento, a percentagem de células T CD4+ que expressavam o recetor PD-1 na ausência de KLRG1 e CD57 aumentou, o que é compatível com células T anérgicas. Essas mudanças fenotípicas estão associadas a uma resposta favorável ao tratamento no subgrupo de pacientes que não desenvolveram anticorpos contra o fármaco após o primeiro ciclo de tratamento. Estas descobertas proporcionam novos conhecimentos acerca da extensão e complexidade da modulação das células T através da terapia com Teplizumab em pacientes com DM1 de início recente. Além disso, sugerem que mecanismos imunológicos de tolerância, que promovem a função das células T reguladoras CD4 (Treg) e restringem a ativação das células CD4 não-Treg e CD8, podem desempenhar um papel importante no êxito do tratamento.

### **3.10 Perdigoto et al. (2019) (27)**

Este estudo pretendeu avaliar, durante um período de 7 anos, o status clínico, imunológico e metabólico dos participantes do ensaio clínico “*AbATE*”, terminado no ano de 2011 (25). Os participantes com níveis detetáveis de peptídeo-C no final do segundo ano do ensaio clínico “*AbATE*” regressaram para seguimento. As respostas do peptídeo-C foram avaliadas através do MMTT. Os anticorpos e os níveis de HbA1c foram medidos e a quantidade diária de insulina foi obtida através dos registos dos pacientes. Células sanguíneas mononucleares periféricas foram analisadas através da citometria de fluxo e da libertação de citocinas. Dos participantes iniciais, 56% optaram por regressar para o seguimento, tendo 31 deles pertencido ao grupo experimental e 12 ao grupo controlo. Verificou-se que os participantes que decidiram voltar eram, em média, mais jovens do que aqueles que não o fizeram, contudo, não foram observadas outras diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em análise. Em termos de resultados, os pacientes que anteriormente demonstraram responder ao Teplizumab apresentaram níveis mais elevados de peptídeo-C após um período de 7 anos, em comparação com aqueles que não responderam ao tratamento e com o grupo de controlo. Notavelmente, a frequência de indivíduos com níveis detetáveis de peptídeo-C acima de 0,2 nmol/l, o que é considerado clinicamente significativo como medida da função residual das células beta, foi mais elevada entre os indivíduos que anteriormente responderam positivamente ao fármaco. Não foram registadas diferenças nos níveis de HbA1c nem na utilização diária de

insulina entre os vários grupos. No que diz respeito aos efeitos adversos, ao longo do período de 7 anos, não foram observadas diferenças entre os três grupos avaliados. No entanto, a incidência de episódios de hipoglicemia foi maior no grupo de controle e entre os indivíduos que não apresentaram resposta ao tratamento. Não foram identificadas disparidades significativas nas respostas do peptídeo-C entre os participantes mais jovens e mais velhos, ao contrário do que foi observado em ensaios clínicos anteriores. No que diz respeito às variáveis imunológicas, foi observado que os pacientes que anteriormente responderam à terapia com Teplizumab apresentaram um aumento na expressão da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) nas células T CD8+ de memória central. Além disso, houve um aumento na presença de células T CD8+ anérgicas, células T CD8+ exaustas e células T CD4+ anérgicas nesse grupo de pacientes. Este estudo apresenta algumas limitações, sendo a principal delas o fato de não ser possível analisar a totalidade dos participantes originais do ensaio clínico “*AbATE*”, uma vez que apenas 43 dos 77 participantes iniciais voltaram para o acompanhamento. Além disso, a análise das células T foi conduzida por meio de citometria de fluxo baseada em estudos prévios sobre o mecanismo de ação do Teplizumab. Em resumo, este estudo demonstra que tanto os níveis de peptídeo-C como os marcadores de resposta presentes nas células T permanecem em pacientes tratados com Teplizumab por um período de mais de 7 anos. Esses resultados sugerem que a combinação de terapias imunológicas e metabólicas pode ser necessária para preservar as respostas imunológicas associadas à remissão, manter os níveis de peptídeo-C e alcançar resultados clínicos significativos.

### **3.11 Herold et al. (2019) (28)**

Neste ensaio, denominado “*TrialNet TN10 anti-CD3*”, foi conduzida uma investigação com o objetivo de avaliar os efeitos do Teplizumab na progressão da DM1 em indivíduos com alto risco de desenvolvimento da doença, nomeadamente familiares de primeiro grau de pacientes já diagnosticados com DM1. Os critérios de inclusão para os participantes deste estudo exigiam que estes tivessem mais de 8 anos de idade, apresentassem pelo menos dois autoanticorpos positivos (71% dos participantes eram positivos para 3 ou mais anticorpos) e resultados anómalos em testes de tolerância à glicose oral. Um total de 76 pacientes foi posteriormente distribuído em dois grupos distintos, com 44 pacientes designados para o grupo de intervenção, no qual receberam o fármaco em estudo, e 32 pacientes alocados ao grupo de controle, que recebeu um placebo. A maioria dos participantes eram crianças (<18 anos), de ascendência europeia e mais de metade eram irmãos de indivíduos diagnosticados com DM1. O Teplizumab foi administrado na dose de 51 µg/m<sup>2</sup> no dia 0, 103 µg/m<sup>2</sup> no dia 1, 207 µg/m<sup>2</sup> no dia 2, 413 µg/m<sup>2</sup> no dia 3 e 826

µg/m<sup>2</sup> nos dias 4-13. Testes de tolerância à glicose foram realizados ao terceiro e ao sexto mês e a cada 6 meses depois disso. No total, 93% dos participantes do grupo experimental e 88% dos participantes do grupo de placebo concluíram o tratamento de 14 dias. A duração média do acompanhamento foi de 745 dias. Ao analisarmos os resultados, observou-se que 43% dos participantes do grupo experimental e 72% dos participantes do grupo de controlo desenvolveram diabetes ao longo do período do estudo. A mediana do tempo de diagnóstico da DM1 foi de 48,4 meses no grupo experimental e 24,4 meses no grupo de controlo. As taxas de diagnóstico da DM1 por ano foram de 14,9% ao ano no grupo que recebeu o Teplizumab e 35,9% ao ano no grupo que recebeu o placebo. O efeito mais significativo foi observado no primeiro ano de tratamento, onde apenas 3 dos 44 participantes do grupo experimental foram diagnosticados com diabetes, em contraste com os 14 dos 32 participantes do grupo de controlo que receberam o diagnóstico da doença. Tal como em estudos anteriores verificou-se uma diminuição transitória no número de linfócitos circulantes. Verificou-se que tanto a ausência do alelo HLA-DR3 como a presença do HLA-DR4, bem como a ausência do anticorpo ZnT8 foram associados a uma maior probabilidade de resposta ao tratamento. Em resumo, neste estudo, foi observado que os efeitos do fármaco Teplizumab são mais notáveis nos três anos subsequentes à sua administração. Além disso, a presença de anticorpos positivos em crianças está definitivamente associada a um elevado risco de desenvolver a doença num período relativamente curto. Contudo, é relevante destacar que o estudo apresenta algumas limitações, tais como o tamanho relativamente pequeno da amostra, e a composição da população, que era predominantemente composta por indivíduos brancos de ascendência não hispânica. Adicionalmente, não podemos generalizar esses resultados para indivíduos que não possuam história familiar de DM1, mas que ainda assim estejam em risco de desenvolver a doença. Em síntese, a administração do anticorpo monoclonal Teplizumab durante um período de 14 dias demonstrou capacidade de atrasar a progressão da DM1 em indivíduos com elevado risco de desenvolvimento da doença.

### **3.12 Sims et al. (2021) (29)**

Este artigo representou uma análise de seguimento do ensaio clínico denominado "*TrialNet TN10 anti-CD3*" (28). O propósito deste estudo consistiu na avaliação da função metabólica e imunológica dos participantes decorridos 923 dias após a administração do fármaco. Os resultados obtidos indicaram que o tempo médio até ao diagnóstico de DM1 no grupo experimental foi de 59,6 meses, contrastando com 27,1 meses no grupo de controlo. Ao longo do período de seguimento 50% dos participantes do grupo experimental e 78% dos participantes do grupo de controlo desenvolveram diabetes.

Em média, os pacientes tratados com Teplizumab apresentaram uma melhor AUC de peptídeo-C em comparação com os que receberam o placebo (1,94 pmol/mL vs 1,72 pmol/mL,  $p = 0,006$ ). Ambos os grupos tiveram uma diminuição na AUC de peptídeo-C antes da entrada no estudo. Os pacientes tratados com o placebo mantiveram a taxa de declínio na AUC de C-peptídeo durante os primeiros 6 meses após o tratamento, enquanto a AUC de C-peptídeo aumentou significativamente nos pacientes tratados com Teplizumab após os 6 meses de tratamento. Os resultados mostraram que 6 meses após o tratamento com o Teplizumab ocorreu um aumento significativo na secreção de insulina no grupo experimental. Não se registaram diferenças no rácio pró-insulina: peptídeo-C entre os dois grupos. O estudo identificou alterações nas populações de células T, especificamente nas células T CD8+ de memória. O tratamento com Teplizumab aumentou a frequência de células T CD8+ de memória que expressam os marcadores TIGIT e KLRG, associados a uma diminuição no número de citocinas pró-inflamatórias. Dentro do grupo de pacientes que depois desenvolveram doença, o declínio nos valores de peptídeo-C foi menor nos pacientes tratados com Teplizumab quando comparados com o grupo que recebeu o placebo, o que sugere que os efeitos do tratamento persistem mesmo durante e após o diagnóstico. Em resumo, através deste estudo, demonstrou-se que o tratamento com o Teplizumab atrasa o início da doença em indivíduos de alto risco. O tratamento alterou o curso biológico da doença, ao potenciar a função das células beta, o que se refletiu em melhorias quantitativas e qualitativas na secreção de insulina. Estas alterações associaram-se a mudanças na frequência e função das células T CD8+ de memória. Por fim, estas descobertas têm implicações, também, para outras doenças autoimunes, ao demonstrar como a imunoterapia pode alterar a fisiologia da doença mesmo antes do diagnóstico e, conseqüentemente, conduzir a um desfecho clinicamente significativo.

### **3.13 Sims et al. (2021) (30)**

Neste estudo, foi realizada uma avaliação da viabilidade de empregar marcadores metabólicos com o propósito de identificar os efeitos do Teplizumab no declínio das células beta pancreáticas em indivíduos participantes no ensaio clínico denominado "*TrialNet TN10 anti-CD3*" (28). Para atingir os objetivos delineados, foram elaboradas curvas de resposta à glicose e ao peptídeo-C numa matriz bidimensional, utilizando os valores médios de glicose e peptídeo-C obtidos a partir de testes de tolerância à glicose oral de 2 horas. Os grupos foram então submetidos a uma análise visual comparativa, visando identificar alterações na morfologia e no deslocamento das curvas. No grupo submetido ao tratamento com o placebo, foi observada uma acentuada deterioração

metabólica após 3 meses, com as curvas de resposta assemelhando-se às observadas em pacientes diagnosticados com DM1 após 6 meses. Por outro lado, no grupo tratado com Teplizumab, constataram-se melhorias metabólicas significativas após 3 e 6 meses de acompanhamento. Em resumo, o método desenvolvido neste estudo demonstrou ser de extrema importância na avaliação das diferentes respostas dos participantes ao Teplizumab. Para o avanço da pesquisa nessa área, é fundamental aperfeiçoar ainda mais a aplicação deste método, tornando-o uma ferramenta valiosa para a avaliação de tratamentos preventivos em ensaios clínicos, independentemente do tamanho ou âmbito desses estudos.

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

Autor	Ano	Amostra e grupos	Idades	Tempo desde o diagnóstico	Intervenção	Duração	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Herold et al. (18)	2002	24 participantes (1:1)	7,5-30 anos	6 semanas	Administração IV do anticorpo hOKT3gamma1 (Ala-Ala) durante 14 dias. (dia 1, 1,42 µg/kg; dia 2, 5,67 µg/kg; dia 3, 11,3µg/kg; dia 4, 22,6 µg/kg; e dias 5 a 14, 45,4 µg/kg)	12 meses	Peptídeo C; HbA1c e dose de insulina; Contagem de linfócitos circulantes e citocinas; Efeitos adversos.	Aumento do peptídeo-C no grupo experimental e diminuição contínua no grupo de controlo. Redução de HbA1c e insulina no grupo experimental. Diminuição no número de linfócitos. Aumento de citocinas inflamatórias. Efeitos adversos leves.
Herold et al. (19)	2005	42 participantes (1:1)	7,5 -30 anos	6 semanas	Administração IV do anticorpo hOKT3gamma1 (Ala-Ala) durante 12 ou 14 dias. (Primeiros 12 pacientes: dia 1, 1.42 µg/kg; dia 2, 5.67 µg/kg; dia 3, 11.3 µg/kg; dia 4, 22.6 µg/kg; dias 5-14, 45.4 µg/kg e os pacientes 13-21: dia 1, 460 µg/m2; dia 2, 919 µg/m2; e dias 3-12: 1,818 µg/m2)	24 meses	Peptídeo C; HbA1c e dose de insulina; Contagem de linfócitos circulantes; Efeitos adversos.	O grupo experimental demonstrou respostas superiores de peptídeo-C ao MMTT em comparação com o grupo controlo. Diminuição da HbA1c e dose de insulina no grupo experimental. Diminuição no número de linfócitos. Efeito adverso mais comum: exantema cutâneo.
Herold et al. (20)	2009	10 participantes (2:1)	Não mencionado	6 semanas	Administração IV de 3 ciclos do Teplizumab com 6 meses de intervalo entre eles. (dia 1, 460 µg/m2; dia 2, 919 µg/m2; dias 3-12, 1,818 µg/m2)	5 anos	Peptídeo-C; HbA1c e dose de insulina; Contagem de linfócitos T; Efeitos adversos.	Ensaio clínico encerrado prematuramente devido à elevada incidência de efeitos adversos após o primeiro ciclo de tratamento, face ao aumento da dose do fármaco.

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra e grupos</b>	<b>Idades</b>	<b>Tempo desde o diagnóstico</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Duração</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Principais conclusões</b>
Sherry et al. (21)	2011	516 participantes (2:1:1:1)	8-35 anos	≤12 semanas	Administração IV do Teplizumab ou placebo durante 14 dias. (9,034 µg/m <sup>2</sup> ; 2,985 µg/m <sup>2</sup> ; 2,426 µg/m <sup>2</sup> )	24 meses	Peptídeo C; HbA1c e doses de insulina; Proporção de doentes com necessidades de insulina <0.5U/kg/dia; Proporção de doentes com HbA1c <7%; Efeitos adversos.	O grupo "14 dias-alta-dose" mostrou uma preservação mais eficaz do peptídeo-C, níveis inferiores de HbA1c e uma menor necessidade de insulina em comparação com o grupo de controlo. Subgrupos de destaque: 8-11 anos, pacientes dos EUA e aqueles randomizados até 6 semanas pós-diagnóstico. Efeitos adversos: linfopenia e erupções cutâneas.
Herold et al. (22)	2013	58 participantes (1:1)	8-26 anos	4-12 meses	Administração IV do Teplizumab (dia 1, 51µg/m <sup>2</sup> ; dia 2, 103 µg/m <sup>2</sup> ; dia 3, 206 µg/m <sup>2</sup> ; dia 4, 413 µg/m <sup>2</sup> ; dias 5-14, 826 µg/m <sup>2</sup> ) ou solução salina (154 mmol/l NaCl) durante 14 dias	12 meses	Peptídeo C; HbA1c e dose de insulina; Contagem linfócitos T CD8; Efeitos adversos.	O grupo experimental registou valores de peptídeo-C superiores aos do grupo controlo, menor necessidade de insulina exógena, porém sem diferenças na HbA1c. Efeito mais benéfico em jovens e HbA1c inicial <6,5%. Aumento células T CD8 de memória em indivíduos que responderam positivamente ao tratamento; Efeitos adversos: exantema cutâneo, náuseas e linfopenia.
Lebastchi et al. (23)	2013	93 participantes (43 pacientes recentemente diagnosticados com DM1, 13 pacientes não diabéticos e 37 pacientes do ensaio clínico "Delay")	Não mencionado	4-12 meses	Seguimento do ensaio clínico "Delay"	12 meses	DNA de pré-proinsulina (INS) não metilado derivado das células beta no sangue	Pacientes recém-diagnosticados que receberam tratamento com Teplizumab demonstraram preservação da função das células beta e taxas significativamente reduzidas de morte celular.

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra e grupos</b>	<b>Idades</b>	<b>Tempo desde o diagnóstico</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Duração</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Principais conclusões</b>
Hagopian et al. (24)	2013	516 participantes (2:1:1:1)	8-35 anos	12 semanas	Seguimento do ensaio clínico "Protégé"	24 meses	Peptídeo C; HbA <sub>1c</sub> e dose de insulina; Proporção de doentes com necessidades de insulina <0.5U/kg/dia; Proporção de doentes com HbA <sub>1c</sub> <7%; Efeitos adversos.	Não houve diferenças entre os grupos em relação aos níveis de HbA <sub>1c</sub> . O tratamento resultou numa redução na AUC do peptídeo-C em comparação com o grupo controlo; Subgrupos de destaque: 8-11 anos, pacientes dos EUA e aqueles randomizados até 6 semanas pós-diagnóstico.
Herold et al. (25)	2013	83 participantes (2:1)	8-30 anos	<8 semanas	Administração IV do Teplizumab diluído numa solução salina isotónica (dia 1, 51 mg/m <sup>2</sup> ; dia 2, 103 mg/m <sup>2</sup> ; dia 3, 206 mg/m <sup>2</sup> ; dia 4, 413 mg/m <sup>2</sup> ; dias 5-14, 826 mg/m <sup>2</sup> ) e passado 1 ano segunda dose	24 meses	Peptídeo C; Hb <sub>1</sub> Ac e dose de insulina; Linfócitos circulantes; Efeitos adversos.	Níveis de peptídeo-C no grupo experimental mais elevados em comparação com o grupo controlo. Não houve diferenças nos níveis de HbA <sub>1c</sub> . Pacientes com menor HbA <sub>1c</sub> inicial, menores doses de insulina exógena e mais linfócitos T CD8+ ativos responderam melhor ao tratamento.
Long et al. (26)	2017	83 participantes (2:1)	8-30 anos	<8 semanas	Seguimento do "AbATE trial"	24 meses	Subpopulações de linfócitos T.	Aumento das células T anérgicas e exaustas. Melhores resultados em pacientes que não desenvolveram anticorpos contra o fármaco.

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

Autor	Ano	Amostra	Idades	Tempo desde o diagnóstico	Intervenção	Duração	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Perdigoto et al. (27)	2017	43 pacientes (2:1)	Não mencionado.	7 anos	Seguimento do “ <i>AbATE trial</i> ”	24 meses	Peptídeo C; HbA1c; Perfil das células mononucleares do sangue periférico.	Pacientes que responderam positivamente ao tratamento no passado apresentam níveis mais elevados de peptídeo-C, aumento na expressão de PD-1 nas células T CD8+ de memória central e maior número de células T CD8+ anérgicas, exaustas e T CD4+ anérgicas.
Herold et al. (28)	2019	76 participantes (1:1)	8-30 anos	Pacientes de alto risco para DM1	Administração IV do Teplizumab. (dia 0, 51 µg mg/m <sup>2</sup> ; dia 1, 103 µg mg/m <sup>2</sup> ; dia 2, 207 µg mg/m <sup>2</sup> ; dia 3, 413 µg mg/m <sup>2</sup> ; dias 4-13, 826 µg mg/m <sup>2</sup> )	5 anos	Porcentagem de participantes que desenvolveram DM1; Alterações nas células T; Efeitos adversos.	O grupo experimental registou uma taxa de diagnóstico de diabetes inferior à do grupo de controlo. Melhores respostas em doentes sem o alelo HLA-DR3, com o HLA-DR4 e sem o anticorpo ZnT8. Efeitos adversos ligeiros.
Sims et al. (29)	2021	76 pacientes (1:1)	8-30 anos	Pacientes de alto risco para DM1	Seguimento do “ <i>TrialNet TN10 anti-CD3</i> ”	923 dias	AUC do peptídeo-C; Taxas secreção de insulina; Células T.	No grupo experimental, menos pessoas desenvolveram diabetes do que no grupo controlo. O diagnóstico foi mais tardio no grupo experimental do que no grupo controlo. O grupo controlo teve uma queda acentuada na secreção de peptídeo-C. Mais células T CD8+ de memória a expressar TIGIT e KLRG.
Sims et al. (30)	2021	76 pacientes (1:1)	8-30 anos	Pacientes de alto risco para DM1	Seguimento do “ <i>TrialNet TN10 anti-CD3</i> ”	6 meses	Curvas resposta glicose e peptídeo C.	No grupo experimental, foram observadas melhorias metabólicas aos 3 e 6 meses. No grupo controlo, ocorreu deterioração metabólica marcante aos 3 meses.



## Discussão

A DM1 é uma patologia crônica autoimune que afeta predominantemente crianças e jovens, apresentando uma incidência continuamente crescente. Embora a terapêutica baseada em insulinoterapia, incluindo o uso de bombas de insulina, associada às inovações em tecnologias de monitorização contínua da glicemia, tenha contribuído significativamente para uma melhoria do estado de saúde dos pacientes, ainda persiste um número substancial de indivíduos que não conseguem atingir os alvos desejados de controle metabólico. Neste contexto, a investigação de imunoterapias, como o anticorpo monoclonal anti-CD3 Teplizumab, tem ganho destaque como uma abordagem promissora tanto no tratamento como na prevenção da DM1. Tal abordagem oferece a perspectiva de modificar a evolução natural da doença, retardar o seu início e melhorar o controle da glicemia em pacientes com DM1 (3,31).

Os ensaios clínicos apresentados neste trabalho investigaram a administração do anticorpo monoclonal Teplizumab tanto em indivíduos recentemente diagnosticados com DM1 como em indivíduos com história familiar de doença. A idade dos participantes em cada ensaio clínico foi comparável. Embora tenha havido ligeiras variações na dose administrada entre os estudos, a via de administração do fármaco permaneceu consistente, sendo intravenosa em todos os casos. Além disso, os parâmetros de avaliação utilizados nos diferentes estudos foram uniformes e incluíram a medição da secreção de peptídeo-C, os níveis de HbA1c, a dose diária de insulina administrada, a contagem de linfócitos circulantes e a monitorização de eventuais efeitos adversos.

Em indivíduos considerados de alto risco para o desenvolvimento de DM1, o Teplizumab demonstrou resultados altamente promissores. O tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD3 revelou a capacidade de retardar o diagnóstico da DM1, melhorar diversos parâmetros clínicos e preservar os níveis de peptídeo-C. O estudo de referência conduzido por Herold et al., no ano de 2019 (28), revelou que o grupo de indivíduos submetidos à administração do fármaco apresentou taxas de diagnóstico de DM1 significativamente menores em comparação com o grupo de controle. Os pacientes considerados de elevado risco para o desenvolvimento de DM1 e, portanto, elegíveis para tratamento com o Teplizumab, incluíram aqueles que não tinham um diagnóstico prévio da doença, mas apresentavam história familiar de DM1, apresentavam dois ou mais anticorpos associados à doença positivos e tinham evidência laboratorial de disglucemia (28). Dada a considerável carga de morbidade associada à DM1, os benefícios observados em indivíduos de elevado risco ou recém-diagnosticados com a doença são clinicamente

significativos. Além disso, a preservação da função das células beta ao longo de um período prolongado pode resultar numa redução de episódios de hipoglicemia, níveis mais baixos de HbA1c e, conseqüentemente, menos complicações microvasculares e macrovasculares (32).

No que diz respeito aos indivíduos diagnosticados recentemente com DM1, há atualmente um acúmulo significativo de evidências que sustentam os benefícios do uso do Teplizumab, especialmente quando administrado dentro das primeiras seis semanas após o diagnóstico. Múltiplos ensaios clínicos confirmaram uma redução no declínio de peptídeo-C durante um período de até um ou dois anos após o início do tratamento (18–25). Além disso, um estudo em particular observou que, mesmo sete anos após o tratamento com Teplizumab, os pacientes que inicialmente responderam ao fármaco apresentaram uma diminuição na perda de peptídeo-C em comparação com aqueles que não responderam ao tratamento e com o grupo de controle (27). Desta forma, esses achados sugerem que o Teplizumab pode ter efeitos benéficos a longo prazo em pacientes com DM1, especialmente quando a resposta inicial ao tratamento é positiva.

Sem exceção, todos os estudos realizados constataram que os níveis de peptídeo-C permaneceram estáveis imediatamente após o início do tratamento, e, em muitos casos, houve até mesmo um aumento temporário nos valores de peptídeo-C durante um curto período. Para além dos benefícios observados nos níveis de peptídeo-C, verificou-se, em alguns estudos, uma diminuição geral nas necessidades de insulina exógena por um período de um a dois anos (18,20–22). Outros estudos apresentaram resultados discrepantes em relação às necessidades de insulina, embora esses resultados não tenham alcançado significância estatística (24,25). Também em relação aos níveis de HbA1c, os diversos estudos demonstraram resultados divergentes.

No decurso dos vários ensaios clínicos, verificou-se uma elevada incidência de efeitos adversos decorrentes da administração do Teplizumab, afetando quase a totalidade dos participantes. Contudo, observou-se, também, que a terapêutica era segura quando utilizada numa dose apropriada. A severidade e frequência dos efeitos adversos estavam diretamente correlacionadas com a dose do fármaco administrado. Em Herold et al. (2009), aumentou-se a dose do fármaco em cerca de 40% e verificou-se um aumento tanto na frequência como na intensidade dos efeitos adversos (20). O efeito adverso mais prevalente ao longo dos ensaios clínicos foi o exantema maculopapular pruriginoso que, apesar de manifestar-se em áreas como as mãos, pés e tronco, pode ocorrer em qualquer local do corpo. Este exantema tende a surgir aproximadamente no sexto dia de tratamento e geralmente resolve, salvo raras exceções, até ao trigésimo dia. Outros efeitos adversos

comuns incluem cefaleia, febre leve, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e linfopenia. É relevante destacar que esses efeitos adversos apresentam uma duração autolimitada, não suscitando preocupações de longo prazo. Apesar da ocorrência de linfopenia, as taxas de infecção frequentemente assemelhavam-se entre aqueles que receberam o tratamento e aqueles que não o receberam (33). Também foram documentados alguns casos de Tempestade de Citocinas durante a administração do fármaco (22,25).

Nos ensaios clínicos, houve uma seleção criteriosa de participantes, deliberadamente excluindo aqueles que apresentavam condições médicas graves, tais como doenças cardiovasculares e infecções ativas. Mulheres grávidas foram, também, propositalmente excluídas da amostra. Com base na avaliação dos efeitos adversos observados, existe uma possibilidade de que pacientes que já apresentem condições como linfopenia, neutropenia, trombocitopenia ou leucopenia possam enfrentar um risco aumentado de mielossupressão como resultado do tratamento com o medicamento em questão. Da mesma forma, pacientes com doença hepática pré-existente podem estar em maior risco de hepatotoxicidade como resultado do uso do fármaco. Portanto, é de suma importância exercer extrema cautela ao administrar o medicamento a esses grupos de pacientes (33).

No que diz respeito à dosagem do Teplizumab, vários ensaios clínicos foram conduzidos com diversas doses cumulativas administradas. Geralmente, o Teplizumab foi administrado em microgramas por quilograma de peso corporal ou microgramas por metro quadrado de superfície corporal, através de perfusão intravenosa com duração de 30 minutos diariamente, por um período que variou de 6 a 14 dias. O aumento da dose normalmente ocorria após a primeira administração e era mantido até o final do período de dosagem. Na maioria dos ensaios clínicos, apenas um ciclo de tratamento foi administrado, demonstrando resultados positivos por si só. Num estudo adicional, havia planos para administrar três ciclos de tratamento, mas a pesquisa foi interrompida prematuramente devido a efeitos adversos relacionados com o aumento de dosagem (20). Dado o benefício observado com um único ciclo de tratamento para indivíduos tanto em alto risco de desenvolver DM1 como com um diagnóstico recente de diabetes, mais investigações adicionais sobre a administração de múltiplos cursos de Teplizumab podem ser justificadas.

A identificação de indivíduos que respondem favoravelmente e aqueles que não respondem ao tratamento com o anticorpo é uma tarefa crucial para orientar a seleção de pacientes. Vários estudos têm realizado análises de subgrupos com o objetivo de distinguir esses dois grupos distintos. Em pacientes com alto risco de desenvolver DM1, verificou-se que aqueles que não possuem o alelo HLA-DR3, mas são portadores do alelo HLA-DR4 e

não apresentam anticorpos anti-ZnT8, obtêm maiores benefícios com o Teplizumab (28). Em pacientes recentemente diagnosticados com diabetes, foram identificados vários outros parâmetros associados a uma resposta mais favorável. Estes parâmetros incluem uma função basal das células beta mais elevada, níveis iniciais mais altos de autoanticorpos de insulina, idade mais jovem, níveis de HbA1c inferiores a 6,5% ou 7,5%, menores necessidades de insulina no início do tratamento, início do tratamento num curto intervalo de tempo após o diagnóstico (menos de 6 semanas idealmente) e residência nos EUA (21,22,24). Investigação adicional envolvendo estas variáveis poderá contribuir de forma mais substancial para a identificação de pacientes que podem beneficiar com o tratamento em questão, uma vez no mercado.

No que concerne ao mecanismo de ação do Teplizumab, é imperativo destacar que ainda não foi completamente elucidado pela comunidade científica, e os diversos estudos indicam que há um amplo campo de investigação a ser ainda explorado. No entanto, parece envolver ativação das vias de sinalização, levando ao desenvolvimento de um estado de anergia e à desativação dos linfócitos T CD8+ auto reativos direcionados contra as células beta do pâncreas. Este processo tem o efeito benéfico de reduzir eficazmente a destruição autoimune das células beta pancreáticas, que são responsáveis pela produção de insulina. Além disso, observa-se a libertação de citocinas com propriedades reguladoras e há uma expansão dos linfócitos T reguladores (Tregs). Isso, por sua vez, resulta na restauração da tolerância imunológica. Em termos práticos, significa que algumas das células beta pancreáticas são protegidas da destruição pelos linfócitos T, permitindo que os pacientes mantenham a capacidade de produzir insulina por um período mais prolongado de tempo. Esse efeito atrasa, assim, a progressão da fase 2 para a fase 3 da DM1 (34).

A utilidade do anticorpo Teplizumab depende intrinsecamente da identificação de pessoas com risco acrescido de desenvolvimento de DM1 no futuro, especialmente aqueles que se encontram no estadio 2 da doença. A identificação dos doentes em risco é um desafio clínico, uma vez que, embora uma pessoa tenha maior risco de desenvolver diabetes se tiver um familiar de primeiro grau com a doença, a maioria dos pacientes com DM1 não tem história familiar de doença. Atualmente não existe um teste de rastreio universalmente aceite para a diabetes tipo 1, como existe para a diabetes tipo 2. Um pouco por todo o mundo, têm ocorrido avanços significativos na implementação de programas de rastreio universais custo-efetivos para a identificação precoce de indivíduos em risco, permitindo a adoção de medidas preventivas ou terapêuticas. Um exemplo disso é o programa "*Frida*" na região da Baviera, na Alemanha, implementado em 2015, que envolveu o teste de crianças com idades entre 2 e os 5 anos para a presença de múltiplos

anticorpos relacionados à DM1. O objetivo desse ensaio clínico era avaliar a viabilidade do diagnóstico precoce da DM1 a nível nacional e a sua eficácia na prevenção de complicações a longo prazo (35). Também, no Reino Unido, o programa "*ELSA*" (*Early Surveillance for Autoimmune Diabetes*) visa rastrear 20.000 crianças com idades entre 3 e 13 anos para avaliar o risco de desenvolvimento de diabetes no futuro e estabelecer as bases para um possível plano nacional de triagem para a DM1 (36).

Embora o Teplizumab tenha demonstrado ser uma terapêutica segura e eficaz, a avaliação da relação custo-eficácia é um fator de grande importância para determinar a viabilidade da sua utilização como anticorpo monoclonal. Até à data, foram divulgadas duas análises referentes a essa avaliação. Um estudo de 2021 teve como propósito comparar a eficácia desta imunoterapia em relação à ausência de tratamento em indivíduos recentemente diagnosticados com DM1 (37). Nesse contexto, a eficácia foi medida em anos de vida ajustados à qualidade (QALYs), enquanto os custos foram estimados a partir de uma perspectiva do sistema de saúde. A análise indicou que, com base num preço hipotético de 100.000 dólares por ciclo de tratamento, o Teplizumab não se mostrou eficaz do ponto de vista dos custos em comparação com a ausência de tratamento. No entanto, é importante notar que essa conclusão é limitada pela falta de determinação do preço real do fármaco, exigindo uma interpretação cuidadosa desses resultados. Um outro estudo, conduzido em 2020, teve como objetivo avaliar a relação custo-eficácia do Teplizumab quando administrado a diferentes grupos de risco com características distintas e a diferentes níveis de custo (38). Este estudo destacou que a relação custo-eficácia do Teplizumab é fortemente influenciada pelo seu preço no mercado, bem como pelas características genéticas e pela presença de anticorpos específicos nos pacientes. Fatores como a presença ou ausência do HLA-DR4, HLA-DR3 e dos anticorpos ZnT8 desempenham um papel significativo nessa avaliação. Essas informações possuem relevância substancial, pois têm o potencial de orientar decisões clínicas e políticas de saúde relacionadas com a utilização e disponibilidade do Teplizumab.

Em última análise, é imperativo destacar uma notável limitação nos vários ensaios clínicos previamente apresentados, que se traduz no restrito número de participantes. Para efetuar avaliações mais sólidas, é necessário que pesquisas futuras contemplem coortes de maior amplitude, abrangendo uma diversificada gama de populações. Isso revela-se fundamental para aprimorar o potencial terapêutico do Teplizumab, permitindo, assim identificar as características dos indivíduos com melhor resposta ao fármaco e determinar o momento ótimo para o início do tratamento (39).

Nesse contexto, encontra-se em progresso o ensaio clínico “*PROTECT*”. Trata-se de um estudo de fase 3, de caráter randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo. O seu objetivo primordial consiste na avaliação da eficácia e segurança do Teplizumab, administrado em dois ciclos, cada um com duração de 12 dias, separados por um intervalo de seis meses. Importa ressaltar que este ensaio clínico é direcionado a uma coorte específica, ou seja, crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 8 e os 17 anos, que tenham sido diagnosticados com DM1 nas últimas seis semanas. O estudo envolverá um total de 300 participantes recrutados das cidades de Sheffield, Londres, Leicester e Cardiff (40).

Projeta-se, no horizonte futuro, a possibilidade de integração do Teplizumab como parte de uma terapia combinada, juntamente com o transplante de células-estaminais, com vista a proteger as células enxertadas da destruição autoimune, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de uma potencial cura para os indivíduos afetados pela DM1 (34).

## **Conclusão**

A administração de um ciclo de 14 dias de Teplizumab revelou resultados extremamente promissores tanto em indivíduos recentemente diagnosticados com DM1 como em indivíduos com risco acrescido de desenvolver a doença. A terapêutica com Teplizumab demonstrou benefícios significativos para ambas as populações de pacientes, melhorando a função das células beta, reduzindo as necessidades de insulina exógena e atrasando até 2 anos o diagnóstico, reduzindo, conseqüentemente, a taxa de complicações da diabetes. Embora os efeitos adversos tenham sido comuns nos ensaios clínicos, o Teplizumab demonstrou-se um fármaco seguro, com efeitos adversos autolimitados e de curto prazo. Assim sendo, esta terapia inovadora representa uma nova esperança, na medida em que, pela primeira vez na história, se vislumbra a possibilidade de efetivamente prevenir o desenvolvimento da doença. Contudo, é imperativo obter mais evidências científicas para definir com precisão o papel terapêutico do Teplizumab na DM1.



## Bibliografia

1. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):1–18.
2. Daneman D. Early diabetes-related complications in adolescents: Risk factors and screening. *Horm Res.* 2005;63(2):75–85.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69–82.
4. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults Abbreviations CM Child mortality rate EURODIAB Europe and Diabetes GBD Global Burden of Disease HIC High-income country LIC Low-income country. *Diabetologia.* 2021;64:2741–50.
5. Observatório da diabetes. Diabetes: Factos e Numeros ano 2015. Relatório anual do observatório nacional de diabetes. Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda.; 2016.
6. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet.* 2008;371(9626):1777–82.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20–42.
8. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: Etiology and models. *Can J Diabetes.* 2013;37(4):269–76.
9. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084–92.
10. Rewers M, Ludvigsson J. Type 1 diabetes 2 Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2340–8.
11. Ferrara CT, Geyer SM, Liu Y, Evans-molina C, Libman IM, Besser R, et al. Excess BMI in Childhood : A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development ? *Diabetes Care.* 2017;40(May):698–701.
12. Sesterheim P, Saitovitch D, Staub H. Diabetes mellitus tipo 1 : multifatores que conferem suscetibilidade à patogénia auto-imune. *Sci Med (Porto Alegre).* 2007;17(4):212–7.

13. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, 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.
14. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475–87.
15. Rodacki M, Milech A, De Oliveira JEP. A secreção residual do peptídeo C faz diferença no tratamento do diabetes melito tipo 1? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):322–33.
16. Misra S, Shukla AK. Teplizumab: type 1 diabetes mellitus preventable? *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(5):609–16.
17. Chatenoud L, Bluestone JA. CD3-specific antibodies: A portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(8):622–32.
18. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1692–8.
19. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3γ1(ala-ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(6):1763–9.
20. Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W, Gottlieb P, et al. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol*. 2009;132(2):166–73.
21. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9790):487–97.
22. Herold KC, Gitelman SE, Willi SM, Gottlieb PA, Waldron-Lynch F, Devine L, et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2013;56(2):391–400.
23. Lebastchi J, Deng S, Lebastchi AH, Beshar I, Gitelman S, Willi S, et al. Immune therapy and  $\beta$ -cell death in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(5):1676–80.
24. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, et al. Teplizumab

- preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: Two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901–8.
25. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, 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):3766–74.
  26. Long SA, Thorpe J, Herold KC, Ehlers M, Sanda S, Lim N, et al. Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1 diabetes. *Cell Immunol*. 2017;319(August):3–9.
  27. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, Long SA, Linsley PS, Harris KM, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62(4):655–64.
  28. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603–13.
  29. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):1–15.
  30. Sims EK, Cuthbertson D, Herold KC, Sosenko JM. The Deterrence of Rapid Metabolic Decline Within 3 Months After Teplizumab Treatment in Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(12):2922–31.
  31. von Herrath M, Peakman M, Roep B. Progress in immune-based therapies for type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):186–202.
  32. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. B-Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):832–6.
  33. Skelley JW, Elmore LK, Kyle JA. Teplizumab pour le traitement du diabète de type i. *Ann Pharmacother*. 2012;46(10):1405–12.
  34. Seewoodhary J, Silveira A. Teplizumab – preventative approaches to type 1 diabetes mellitus. *Pract Diabetes*. 2023;40(2):35-38a.
  35. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(4):339–51.

36. Quinn LM, Shukla D, Greenfield SM, Barrett T, Garstang J, Boardman F, et al. EarLy Surveillance for Autoimmune diabetes: Protocol for a qualitative study of general population and stakeholder perspectives on screening for type 1 diabetes in the UK (ELSA 1). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):1–8.
37. Nguyen H V, Schatz DA, Mital S, Jacobsen LM, Haller MJ. Cost-Effectiveness of Low-Dose Antithymocyte Globulin Versus Other Immunotherapies for Treatment of New-Onset Type 1 Diabetes. 2022;24(4):258–67.
38. Mital S, Nguyen H V. Cost Effectiveness of Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes Among Different Target Patient Groups. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(12):1359–72.
39. Lefevre JD, Cyriac SL, Tokmic A, Pitlick JM. Anti-CD3 monoclonal antibodies for the prevention and treatment of type 1 diabetes: A literature review. *Am J Heal Pharm*. 2022;79(23):2099–117.
40. Keam SJ. Teplizumab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(5):439–45.