

O Papel do teplizumabe no manejo do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): nova perspectiva terapêutica - parte 1.

Introdução

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição imunomediada das células β pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina e consequente comprometimento do metabolismo glicídico, lipídico e proteico. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, é mais frequentemente diagnosticado na infância, adolescência e início da vida adulta, representando uma das endocrinopatias crônicas mais prevalentes nesses grupos populacionais.

Nas últimas décadas, observou-se um aumento global da incidência e da prevalência do DM1, especialmente entre crianças e adolescentes.

Estima-se que milhões de indivíduos convivam atualmente com a doença em todo o mundo, configurando importante problema de saúde pública devido ao impacto sobre a qualidade de vida, à necessidade de monitorização contínua e ao risco de complicações microvasculares e macrovasculares a longo prazo.



Fonte: Canva

Desde a descoberta da insulina, em 1921, o tratamento do DM1 baseia-se fundamentalmente na reposição exógena desse hormônio, associada à educação em diabetes, monitorização glicêmica e adoção de hábitos de vida saudáveis. Avanços tecnológicos, como os análogos de insulina de ação rápida e prolongada, os sistemas de infusão contínua de insulina e os dispositivos de monitorização contínua da glicose, permitiram melhorias substanciais no controle metabólico e na redução de complicações. Entretanto, tais estratégias permanecem essencialmente substitutivas, atuando sobre as consequências da destruição autoimune das células β , sem modificar diretamente a história natural da doença.

Nesse contexto, o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras capazes de interferir nos mecanismos fisiopatológicos do DM1 representa uma das mais importantes fronteiras da pesquisa contemporânea. A recente aprovação do teplizumabe inaugura uma nova perspectiva terapêutica, ao introduzir a possibilidade de retardar a progressão clínica da doença por meio da modulação da resposta autoimune subjacente.

O teplizumab, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em novembro de 2022 e no Brasil, a aprovação pela Anvisa, ocorreu em março de 2026, representando um marco na endocrinologia e na imunologia clínica. O medicamento constitui a primeira terapia modificadora do curso da doença (*Disease-Modifying Therapy* – DMT) aprovada para o DM1, atuando por meio da modulação da resposta autoimune mediada por linfócitos T. Sua indicação aprovada compreende pacientes com DM1 estágio 2, a partir de 8 anos de idade, nos quais demonstrou capacidade de retardar a progressão para o estágio clínico da doença (estágio 3), preservando temporariamente a função residual das células β pancreáticas e postergando a necessidade de insulino-terapia plena.

Imunopatogênese do DM1 e o alvo terapêutico

A imunopatogênese do DM1 resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Indivíduos geneticamente predispostos, especialmente aqueles portadores de determinados alelos do sistema de histocompatibilidade humano (HLA), apresentam maior risco de desenvolver a doença.

O processo patológico envolve a perda da tolerância imunológica a autoantígenos das ilhotas pancreáticas em indivíduos geneticamente suscetíveis, culminando em infiltração inflamatória das ilhotas de Langerhans (insulite) e perda progressiva da capacidade de secreção de insulina.

Nesse microambiente inflamatório, os linfócitos T CD8+ citotóxicos atuam como principais efetores da destruição celular, enquanto os linfócitos T CD4+ amplificam a resposta imune por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IFN- γ (Interferon-gama) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa). A persistência dessa resposta autoimune resulta na redução progressiva da massa funcional de células β , culminando no desenvolvimento de hiperglicemia clínica e dependência permanente de insulino-terapia

Estadiamento clínico da DM1

O reconhecimento de que o processo autoimune responsável pela destruição das células β pancreáticas se inicia anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos levou à redefinição da história natural do DM1.

Com base em evidências epidemiológicas, imunológicas e metabólicas, sociedades científicas internacionais, incluindo a *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) e a *American Diabetes Association* (ADA) estabeleceram um sistema de estadiamento que permite identificar indivíduos em diferentes fases da doença e reconhecer oportunidades para intervenção precoce.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), adotou o sistema de estadiamento do DM1 proposto por estas entidades internacionais, reconhecendo que a doença possui uma fase pré-clínica que pode preceder o diagnóstico em vários anos. Essa classificação permite identificar indivíduos em risco antes do aparecimento dos sintomas, favorecendo o acompanhamento especializado e a implementação de estratégias terapêuticas precoces.

Estágio 1: Caracteriza-se pela presença de autoimunidade contra as células β pancreáticas, evidenciada pela detecção de dois ou mais autoanticorpos específicos (anti-GAD65, anti-IA-2, anti-ZnT8 ou autoanticorpos anti-insulina [IAA]), na presença de normoglicemia. Os indivíduos permanecem assintomáticos, embora apresentem risco elevado de progressão para os estágios subsequentes da doença.

Estágio 2: Define-se pela persistência de dois ou mais autoanticorpos associados à disglícemia, manifestada por alterações da glicemia de jejum, intolerância à glicose em teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou elevação discreta da hemoglobina glicada (HbA1c). Apesar da ausência de sintomas clínicos, observa-se progressiva perda funcional das células β . Esta fase representa a principal janela de oportunidade para intervenções imunomoduladoras, constituindo a indicação aprovada para o uso do teplizumabe em indivíduos elegíveis.



Fonte: Canva

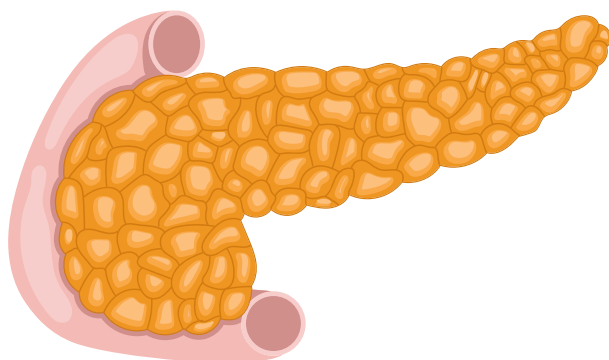
Estágio 3: Corresponde ao início clínico do DM1, quando a perda funcional da massa de células β torna-se suficiente para provocar hiperglicemia manifesta. Nessa fase surgem os sinais e sintomas clássicos da doença, como poliúria, polidipsia, perda ponderal e fadiga, além do risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética. A partir desse estágio, torna-se necessária a instituição de insulino terapia exógena permanente.

Vale destacar que mais recentemente, algumas publicações ligadas ao rastreamento do DM1 detalham subcategorias dos estágios 2 e 3 e mencionam um **estágio 4 (DM1 de longa duração)**, mas o modelo clássico de três estágios continua sendo o mais utilizado em textos introdutórios e revisões.

Farmacologia e mecanismo de ação do teplizumabe

O teplizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que atua sobre o receptor CD3, presente na superfície dos linfócitos T, células fundamentais da resposta imunológica. No DM1, esses linfócitos passam a reconhecer erroneamente as células β pancreáticas como um alvo, promovendo sua destruição progressiva e levando à deficiência de insulina.

Ao se ligar ao complexo CD3, o teplizumabe modula a atividade dos linfócitos T autorreativos, reduzindo sua capacidade de atacar as células β . Além disso, o medicamento favorece mecanismos reguladores do sistema imunológico, contribuindo para restaurar parcialmente a tolerância imunológica e diminuir a inflamação dirigida ao pâncreas.



Fonte: Canva

Como resultado, ocorre uma desaceleração do processo autoimune responsável pela progressão da doença, permitindo a preservação temporária da função residual das células β pancreáticas. Esse efeito pode retardar o aparecimento do diabetes clínico em indivíduos com DM1 estágio 2, prolongando o período antes da necessidade de tratamento convencional com insulina.

Evidências clínicas (Ensaio TN-10)

A eficácia do teplizumabe foi demonstrada no estudo TN-10, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido pela rede de pesquisa TrialNet e publicado no *The New England Journal of Medicine* em 2019.

O estudo incluiu indivíduos com DM1 estágio 2, caracterizados pela presença de múltiplos autoanticorpos e disglucemia, mas ainda sem manifestações clínicas da doença. Os participantes receberam um único ciclo de teplizumabe ou placebo e foram acompanhados prospectivamente para avaliar a progressão para o diabetes clínico (estágio 3).

Os resultados mostraram que o tempo mediano para o desenvolvimento do DM1 clínico foi de 48,4 meses no grupo tratado com teplizumabe, em comparação com 24,4 meses no grupo placebo. O tratamento reduziu significativamente o risco de progressão da doença, correspondendo a um atraso mediano de aproximadamente dois anos no aparecimento do diabetes clínico.

Análises de acompanhamento também demonstraram preservação relativa da função residual das células β pancreáticas, avaliada por medidas de peptídeo C, reforçando o potencial do teplizumabe como a primeira terapia capaz de modificar a história natural do Diabetes Mellitus Tipo 1.

Indicações e Esquema Posológico

O teplizumabe é indicado para retardar a progressão para o DM1 clínico (estágio 3) em adultos e pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 8 anos que apresentem DM1 estágio 2.

O tratamento consiste em um único ciclo de 14 infusões intravenosas administradas em dias consecutivos. Para reduzir a ocorrência de reações infusionais e da síndrome de liberação de citocinas, a dose é escalonada progressivamente de acordo com a área de superfície corporal (ASC) do paciente:

- **Dia 1:** 65 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- **Dia 2:** 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- **Dia 3:** 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- **Dia 4:** 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$
- **Dias 5 a 14:** 1.030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$



Fonte: Canva

Durante o tratamento, recomenda-se monitorização clínica e laboratorial adequada, além da utilização de medidas profiláticas para minimizar reações relacionadas à infusão, conforme orientação da bula e dos protocolos institucionais.

Referências Consultadas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Tzield (teplizumabe): produto biológico - registro de produto novo*. Brasília, DF: Anvisa, 2026. Disponível em: [Tzield \(teplizumabe\) - Anvisa](#). Acesso em: 13 jun. 2026.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Standards of Care in Diabetes - 2026*. Arlington: American Diabetes Association, 2026. Disponível em: <https://professional.diabetes.org/standards-of-care>. Acesso em: 13 jun. 2026.

BESSER, R. E. J.; BELL, K. J.; COUPER, J. J.; et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, Copenhagen, v. 23, n. 8, p. 1175-1187, 2022. DOI: 10.1111/pedi.13434. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.13434>. Acesso em: 13 jun. 2026.

HEROLD, K. C.; BUNDY, B. N.; LONG, S. A.; et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 381, n. 7, p. 603-613, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.

Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902226>. Acesso em: 13 jun. 2026.

INSEL, R. A.; DUNNE, J. L.; ATKINSON, M. A.; et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Arlington, v. 38, n. 10, p. 1964-1974, 2015. DOI: 10.2337/dc15-1419. Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/care/article/38/10/1964/37552>. Acesso em: 13 jun. 2026.

MANUAL MSD. *Estágios do diabetes tipo 1*. Rahway: Merck Sharp & Dohme, 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/professional/multimedia/table/est%C3%A1gios-do-diabetes-tipo-1>. Acesso em: 13 jun. 2026.

RAMOS, E. L.; et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 389, n. 23, p. 2151-2161, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2308743. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2308743>. Acesso em: 13 jun. 2026.

SIMS, E. K.; BUNDY, B. N.; STIER, K.; et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Science Translational Medicine*, Washington, DC, v. 13, n. 583, eabc8980, 2021. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abc8980>. Acesso em: 13 jun. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Rastreamento no diabetes mellitus tipo 1 (DM1)*. Diretriz Oficial SBD 2025. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-no-diabetes-mellitus-tipo-1-dm1/>. Acesso em: 13 jun. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Projeto DM1: anticorpos e fases do diabetes tipo 1*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025. Disponível em: <https://diabetes.org.br/projeto-dm1/>. Acesso em: 13 jun. 2026.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). *TZIELD® (teplizumab-mzww) injection: prescribing information*. Silver Spring, MD: FDA, 2022. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761183s000lbl.pdf. Acesso em: 13 jun. 2026.

EQUIPE

Suzanna Juca Antero
Thaissa Fernanda Alves
Mendes
Farm. Dra. Ana Cláudia de
Brito Passos

Este Boletim contém parte secundária.