



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA

SOFIA DE ARAUJO MARTINS ROSA

**IMUNOTERAPIAS APLICADAS A DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado em forma de artigo científico como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof^a Dr^a Kelly Cristina Rodrigues Simi.

BRASÍLIA - DF

2023

Imunoterapias aplicadas a Diabetes tipo 1: uma revisão da literatura

Sofia de Araujo Martins Rosa¹
Kelly Cristina Rodrigues Simi²

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica de origem autoimune que destrói as células Beta pancreáticas gerando um quadro de hiperglicemia. O uso de insulina diariamente é o tratamento recomendado atualmente para a DM1, porém apesar dos avanços tecnológicos no desenvolvimento da insulina, pessoas com a doença ainda têm grandes chances de sofrer com complicações como nefropatias, neuropatias, retinopatias, e doenças coronarianas. A fisiopatologia da DM1 está relacionada à ativação de linfócitos T e B, por macrófagos e células dendríticas, que reconhecem autoantígenos das células Beta pancreáticas, gerando uma resposta inflamatória com produção de citocinas. A imunoterapia é um tratamento cujo objetivo é atuar na modelação da resposta imune, impedindo o avanço da destruição das células Beta pancreáticas e assim conservando a capacidade de produção de insulina. Esse trabalho descreve as mais recentes técnicas imunoterápicas, focando no uso de células T regulatórias (Tregs) e anticorpos monoclonais e perspectivas futuras. O método é uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando artigos científicos e trabalhos acadêmicos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre os anos de 2012 e 2023, retirados de plataformas como PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico. **As imunoterapias com células Tregs e as com moléculas anti-CD3 se mostraram seguras e eficazes em diminuir a resposta inflamatória no pâncreas, provocando aumento da concentração de peptídeo C e uma dependência menor de insulina dos pacientes.**

Palavras-chave: Diabetes tipo 1; imunoterapias; terapias alternativas.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a chronic, autoimmune disease that destroys pancreatic beta cells leading to hyperglycemia. Daily insulin use is currently recommended for T1DM treatment, but despite technological advances in insulin development, people with the disease still have a high chance of suffering from complications such as nephropathies, neuropathies, retinopathies, and coronary diseases. The pathophysiology of the disease is related to the activation of T and B lymphocytes by macrophages and dendritic cells, which recognize autoantigens of pancreatic beta cells, generating an inflammatory response with cytokine production. Immunotherapy emerges as a treatment whose objective is to act on the modulation of the immune response, preventing the progression of destruction of pancreatic beta cells and thus preserving the capacity to produce insulin. This work describes the most recent immunotherapeutic techniques, focusing on the use of regulatory T cells (Tregs) and monoclonal antibodies and perspectives for the future. The method is a narrative bibliographic review, based on scientific articles and academic works in Portuguese and English, published between the years 2012 and 2023 taken from platforms such as PubMed/MEDLINE, SciELO and Google Scholar. Immunotherapies with Tregs cells and those with anti-CD3 molecules proved to be safe and effective in reducing the inflammatory response in the pancreas, causing an increase in the concentration of C-peptide and a lower dependence on insulin in patients.

Key words: type 1 diabetes; immunotherapies; alternative therapies.

¹Graduanda do curso de bacharelado em Biomedicina, do Centro Universitário de Brasília - CEUB.

² Professora titular do curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, do Centro Universitário de Brasília - FACES/CEUB

1 INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes são alterações no comportamento do sistema imune em frente a antígenos endógenos ou inoculados, caracterizada por uma resposta exagerada e desbalanceada a esses antígenos. Esse desequilíbrio pode ser resultante de uma perda na tolerância a determinados antígenos do próprio organismo. O local e a intensidade do ataque a esses antígenos é o que provoca os sintomas característicos de cada doença (BRASIL, 2019).

Historicamente diversos povos se referem a Diabetes há séculos. Os primeiros registros que mencionam a Diabetes remontam do Antigo Egito, ao redor do ano 1500 a.C, quando médicos egípcios se referem a doenças como aquela que provoca a excreção de grandes volumes de urina. Arateus, médico grego utilizou o termo Diabetes que em grego significa algo como a passagem de um líquido por um sifão. Outra característica da doença que era frequentemente relatada era o urina de sabor e cheiro adocicado. Thomas Willis no século XVIII provou a urina de um de seus pacientes e detectou um sabor doce. Coincidentemente, médicos indianos já tinham descrito a urina diabética como “sabor de mel” por volta do ano 400 a.C (GOMES, 2015).

A Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune do tipo órgão específico. As células Beta pancreáticas, que são as responsáveis pela produção de insulina, começam a ser destruídas por uma resposta mediada principalmente por linfócitos T CD8. Com isso há uma diminuição progressiva da produção de insulina, ocasionando quadros de hiperglicemia (SMITH, PEAKMAN; 2018) O tratamento convencional a Diabetes Mellitus tipo 1 consiste na aplicação de injeções de insulina de forma contínua acompanhado de monitoramento contínuo da glicemia (MCG), mudanças na alimentação e prática de exercícios físicos com forma de regulação da hiperglicemia e evitar quadros de hipoglicemia (NEVES, et al; 2017).

A Diabetes do tipo 1 não é a mais frequente, correspondendo a 5% a 10% dos casos da doença, sendo que a maior parte dos acometidos são crianças e adolescentes. Geralmente esses pacientes têm mais proporção a quadros de cetose e cetoacidose, apresentando sintomas de maneira mais intensa. Por esse motivo, mesmo sem a confirmação do diagnóstico já é recomendado o início da insulino terapia. O diagnóstico diferencial entre a Diabetes tipo 1 e a Tipo 2 é

basicamente realizado pelas apresentações clínicas. Exames complementares são necessários somente em caso de sintomas atípicos. Nesses casos então recomenda-se a realização dos exames de autoanticorpos. A positividade nesse exame confirma o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 (RODACKI et al., 2022)

Pessoas com diabetes tipo 1 devem iniciar o tratamento com insulina como forma de controlar a glicemia, e assim evitar possíveis quadros de cetoacidoses, de hiperglicemia e melhorar a qualidade de vida. O uso da insulina é feito por injeções na região peritoneal, sendo necessária a aplicação de insulina antes das refeições e antes de dormir. São diversas as formas de apresentação da insulina com tempos de ação e picos que variam de 10 minutos a 12 horas (NEVES, et al; 2017).

Para Smith (2018), mesmo com as melhorias tecnológicas associadas ao desenvolvimento da insulina, ainda é observado principalmente em crianças e adultos jovens uma dificuldade no controle da glicemia, observado a partir do exame de Hemoglobina glicada (HbA1c), que nesses pacientes estava em torno de 8%. Pensando nesses pontos surgiu a necessidade de se pensar em terapias alternativas que pudessem trazer um melhor prognóstico ao paciente, com uma melhoria na sua qualidade de vida.

Uma das áreas que surge como uma possibilidade é a imunoterapia. Tratamentos imunoterápicos são aqueles que vão buscar restaurar o equilíbrio imunológico perdido em situações como doenças autoimunes, sendo um exemplo a Diabetes tipo 1. Por isso são tratamentos que vêm sendo utilizados com frequência em casos de alergias, doença celíaca, esclerose múltipla entre outros (BRASIL; 2019; SMITH, PEAKMAN; 2018)

Dito isso, o principal objetivo deste trabalho é descrever as principais imunoterapias para Diabetes tipo 1, dando um enfoque para o uso de células T regulatórias e anticorpos monoclonais e comparando essas novas técnicas com a terapia convencional, avaliando questões como segurança e qualidade de vida do paciente.

2 MÉTODO

O presente trabalho se constituiu como uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando como base artigos e trabalhos acadêmicos nas línguas portuguesa e inglesa, preferencialmente, publicados entre os anos de 2012 e 2023. O objetivo foi selecionar os artigos e estudos mais recentes no assunto, buscando entender como estão sendo desenvolvidas as pesquisas no tema e os avanços alcançados na última década.

Esses trabalhos foram consultados a partir de bases de dados científicos como PubMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras-chave: Diabetes tipo 1, imunoterapias e terapias alternativas.

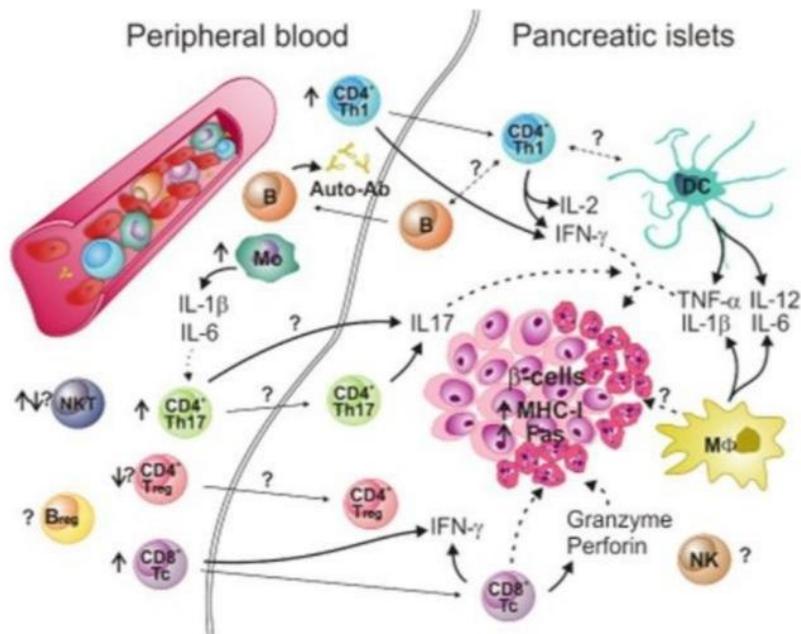
3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia e fisiopatologia da DM1

A DM1 é uma doença crônica, poligênica, de origem autoimune, em que uma intensa resposta inflamatória leva a destruição das células beta pancreáticas. Por consequência, há uma diminuição significativa na quantidade de insulina produzida pelo indivíduo, levando ao quadro de hiperglicemia. Os fatores de risco para o início da DM1 são genéticos, ambientais e dietéticos. Infecções virais, contato com substâncias químicas e certas composições da microbiota intestinal também são fatores de risco importantes para a DM1 (SBD, 2019).

A dinâmica fisiopatológica que desencadeia a DM1 é extremamente complexa e ainda não está totalmente esclarecida. As hipóteses mais aceitas sugerem que a doença tem início a partir de uma lesão nas células beta, desencadeada, por exemplo, por infecções virais, que expõe os auto antígenos para o reconhecimento pelos macrófagos e células dendríticas. Essas células, por sua vez, ativam os linfócitos T, levando a uma infiltração leucocitária no pâncreas. Nesse processo são liberadas citocinas pró-inflamatórias que levam a destruição progressiva das células beta pancreáticas (JUNIOR, et al., 2022). A figura 1 demonstra resumidamente a ativação das células dendríticas e linfócitos T CD8+ e CD4+ assim como as principais interleucinas produzidas na DM1.

Figura 1 - Mecanismo fisiopatológico da Diabetes tipo 1



Fonte: PEREZ, 2017.

A Diabetes pode ser classificada em 4 tipos: a DM1 do tipo A, que tem causa auto imune, a DM1 do tipo B idiopática, a DM1 fulminante e a DM1 Duplo (também chamada de Diabetes autoimune latente do jovem, LADY em inglês). O diagnóstico da DM1 só pode ser estabelecido quando a maioria das células beta pancreáticas já tenha sido destruída, momento em que já começam a surgir as manifestações clínicas (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016)

A DM1 autoimune é aquela em que a destruição das células beta pancreáticas se dá pela apresentação de autoantígenos e consequente ativação de linfócitos T e B. É a forma da doença mais frequente. Nessa forma podem ser detectados diversos autoanticorpos, antes mesmo do início das manifestações clínicas. Anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA2 e IA2B, antiinsulina (IAA), antitransportador de zinco (Znt8) e o anticorpo antiilhota (ICA) são os principais anticorpos encontrados nessa forma da doença. A DM1 do tipo B ou idiopática não tem causa determinada. A forma fulminante da doença é mais comum em países asiáticos. Ela é caracterizada por apresentar uma sintomatologia de início mais abrupto, e por isso o diagnóstico geralmente é feito quando o paciente já se encontra em acidose. A DM1 tipo Duplo apresenta características entre um

processo autoimune e uma resistência insulínica (OLIVEIRA; PASSOS; MENDONÇA, 2019).

O diagnóstico da DM1 pode ser feito por meio da positividade do exame de dosagem de auto anticorpos (anti-GAD65, anti-IA2, anti-IA2B, anti-IAA, anti-ICA e anti-Znt8). Esses autoanticorpos podem ser detectados ainda na fase pré-clínica, em que não há hiperglicemia e podem preceder o início dos sintomas em meses e até anos. No caso da DM1 do tipo B, idiopática, os autoanticorpos nem sempre são detectados. Por isso deve-se ter um cuidado maior no diagnóstico. Caso já haja manifestações clínicas, o diagnóstico é feito preferencialmente pela dosagem direta da glicemia em jejum ao invés da dosagem da Hb1Ac. O quadro 1 traz um resumo dos estágios da DM1 e dos resultados esperados em cada método diagnóstico assim como a presença ou não de sintomas (SBD, 2019).

Quadro 1 - Estágio da DM1 e suas características

Estágios	1	2	3
Autoimunidade	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos
Níveis glicêmicos para diagnóstico	Normoglicemia: glicemia de jejum, TOTG e HbA1c normais	Disglicemia: níveis glicêmicos alterados, compatíveis com pré-diabetes (jejum entre 100 e 125 mg/dL, 2 horas no TOTG entre 140 e 199 mg/dL, ou HbA1c entre 5,7 e 6,4%)	Hiperglicemia evidente e de início recente, critérios clássicos para diagnóstico de DM (glicemia de jejum \geq 126 mg/dL, 2 horas no TOTG \geq 200 mg/dL, ou HbA1c \geq 6,5%*)
Sintomas	Ausentes	Ausentes	Presentes

Fonte: SBD, 2019.

A respeito da epidemiologia a DM1 não apresenta diferenças de prevalência significativas nos aspectos de raça, etnia e gênero. Porém a distribuição geográfica da doença não é homogênea, sendo ela mais frequente nos países do hemisfério norte (Europa e América do Norte) e menos frequente nos países asiáticos e latino americanos (JUNIOR, et al., 2022; PEREZ, 2017). Finlândia é um dos países com maior incidência da doença para cada 100 mil indivíduos (38,4), enquanto países como Coreia apresenta uma taxa de 0,5 (SBD, 2019).

Nos últimos anos, foi detectado um aumento na incidência de DM1 a uma taxa constante de 3% (JUNIOR et al., 2022; PEREZ, 2017). Apesar de ser mais predominante em países, a DM1 está cada vez mais comum em países mais pobres, relacionado possivelmente a uma falta de recursos para prevenção e acesso a alimentação inadequada e problemas no diagnóstico (OLIVEIRA; PASSOS; MENDONÇA, 2020).

Segundo dados de 2017, vem sendo observado um aumento na incidência da doença da DM1 principalmente entre crianças de até 5 anos. A estimativa é de um crescimento de 132 mil casos ao ano entre pessoas de 0 a 19 anos (SBD, 2019).

No Brasil o DM1 é uma das doenças crônicas mais comuns na população. A doença afeta cerca de 12,5 milhões de pessoas no Brasil, em sua maioria crianças e adolescentes. O Brasil ocupa o 4º lugar em quantidade de pessoas com a doença e o 3º em número de adolescentes com DM1 (OLIVEIRA; PASSOS; MENDONÇA, 2020).

3.2 Tratamento convencional da DM1

O século XIX foi marcado pela introdução da dieta restrita como tratamento para DM1. Essa consistia em uma alimentação rica em proteínas e lipídeos e baixa em carboidratos, porém assim como hoje, a aderência a dieta ainda era um desafio. A insulina foi descoberta em 1921 a partir dos estudos de MacLeod e Basting. Esses pesquisadores aplicaram o tratamento em um menino de 11 anos que ganhou peso e teve uma melhora clínica significativa. Devido ao sucesso do estudo, os pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Fisiologia (GOMES, 2015).

Desde então o tratamento indicado para DM1 consiste em injeções de insulina na região peritoneal, geralmente antes das refeições e antes de dormir. A insulina tem várias formas de apresentação disponíveis no mercado, variando desde aquelas de ação curta (10 minutos), para as de ação longa (12 horas). A frequência de aplicação depende da forma escolhida e da rotina do paciente (NEVES et al., 2017).

A bomba de insulina de uso constante surge como uma boa alternativa para as injeções pois libera a substância de maneira constante variando entre níveis basal e prandial, dependendo do momento do dia. A grande vantagem desse modelo é a flexibilidade nos horários das refeições e uma maior autonomia do diabético. Além de que a bomba de insulina é capaz de evitar momentos de hipoglicemia, que são muito comuns entre os diabéticos principalmente naqueles que fazem uso das injeções

tradicionais. Por outro lado, o custo mais alto e a possibilidade de erro na liberação da insulina são desvantagens importantes a serem consideradas (NEVES et al., 2017).

Apesar de eficiente, existe um consenso de que o uso da insulina não consegue impedir o surgimento de complicações a longo prazo (OLIVEIRA; PASSOS; MENDONÇA, 2020; VIEIRA, 2020). Pacientes com DM1 tem uma chance maior de desenvolver um coma cetoacidótico e aquelas que vivem em países pobres e sem o tratamento adequado tem como principais causas de óbito distúrbios metabólicos agudos e infecções, principalmente a tuberculose. Não se pode estabelecer com certeza a hiperglicemia como causa dessas complicações crônicas pois existe a possibilidade de outros fatores estarem associados como a baixa produção de insulina (SBD, 2019).

3.3 Imunoterapias aplicadas a DM1

3.3.1 IMUNOTERAPIA CELULAR

A DM1 é uma doença crônica de origem autoimune e até o momento sem cura. Já é consenso entre a comunidade científica que o uso de insulina é insuficiente para prevenir problemas a longo prazo, como o coma diabético e cetoacidose. Mesmo com as técnicas mais sofisticadas de monitoramento da glicemia e com os avanços na insulinoterapia, ainda assim a DM1 é causa de mortalidade precoce e responsável por reduzir em 13 anos a expectativa de vida em mulheres e 11 anos em homens (ALLEN; DAYAN, 2021; SBD, 2019). Pensando em uma abordagem diferente, a imunoterapia surgiu como uma possibilidade viável de tratamento.

Imunoterapias são tratamentos cujo objetivo é restaurar o equilíbrio imunológico perdido em situações como doenças autoimunes, sendo a DM1 um exemplo. Por isso vem sendo testados com frequência para casos de alergias, doença celíaca, esclerose múltipla, entre outros (BRASIL; 2019; SMITH, PEAKMAN; 2018)

Pensando em constituir um tratamento alternativo, diversas estratégias imunoterápicas vem sendo propostas. O objetivo desses tratamentos é atuar em duas frentes: preservar as células beta pancreáticas restantes, com o objetivo de manter a produção de insulina e diminuir a resposta inflamatória (RAPINI; SCHIAFFINI; FIERABRACCHI, 2020).

3.3.1.2 Terapias com células T reguladoras

As células T reguladoras (Treg) são linfócitos T CD4+ cuja função é mediar da resposta inflamatória, garantindo assim uma ação controlada do sistema imune. Frequentemente a diminuição de função dessas células associa-se ao desenvolvimento de autoimunidades. Portanto imunoterapias que utilizam essas células tem o objetivo de reestabelecer a tolerância imunológica aos autoantígenos, diminuindo a resposta inflamatória e por consequência os sintomas associados (JUNIOR et al;. 2022; VIEIRA, 2020).

As células T regulatórias também tem sua função associada ao aparecimento de tumores provocada por uma supressão da resposta antitumoral. Devido a sua função imunossupressora essas células também podem ser utilizadas em transplantedos para evitar a rejeição do órgão (JUNIOR, et al;. 2022; VIEIRA, 2020).

As Tregs compõem de 5% a 10% de todos os linfócitos T presentes no sangue periférico. Na figura 1 são exibidos os principais receptores expressos das células Treg como CD4+, CD25+, CTLA-4 e o fator de transcrição *forkhead box P3* (FOXP3) esse último considerado essencial para a ação imunossupressora das Tregs (VIEIRA, 2020).

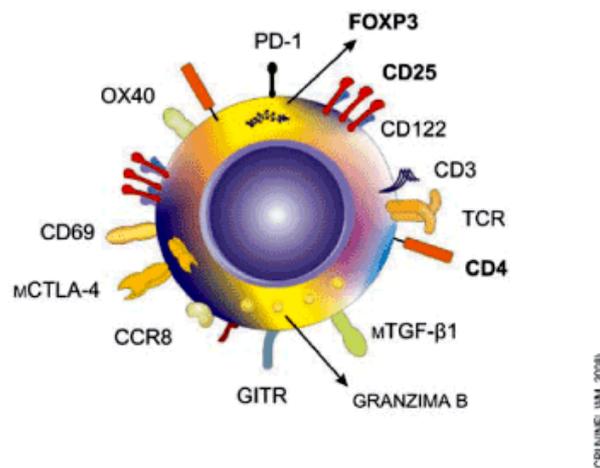


Figura 1- Características fenotípicas das células Tregs.

Fonte: CRUVINEL, 2020.

As células Tregs podem ser produzidas no timo, passando pelas etapas de diferenciação e seleção (negativa e positiva) ou então geradas a partir da exposição de linfócitos *naive* presentes no sangue periférico a determinados antígenos. Ainda

não há um consenso em relação a como essas células escapam do processo de destruição durante a seleção no timo. A hipótese mais aceita é que em indivíduos suscetíveis geneticamente, as Tregs passam pela seleção positiva ao reconhecerem antígenos próprios, porém escapam a seleção negativa pois seriam capazes de produzir moléculas antiapoptóticas que impedem a sua destruição. Essas células T autorreativas seriam então liberadas no sangue periférico, podendo se depositar no pâncreas causando a destruição das células Beta pancreáticas (CRUVINEL, 2008; SOUSA, 2015).

A hipótese mais aceita sobre o papel das Tregs na DM1 é de que haveria uma diminuição tanto da quantidade como da função dessas células nos pacientes. O principal foco de estudo nessa área é a característica qualitativa das Tregs na DM1 (RAPINI; SCHIAFFINI; FIERABRACCHI, 2020).

Uma das proteínas mais importantes na ação imunossupressora das células Treg é a FOXP3. Ela está fortemente relacionada ao desenvolvimento, transcrição e função imunossupressora *in vivo* e *in vitro*. Estudos com camundongos com disfunção das células Treg e ausência da FOXP3 demonstraram o desenvolvimento de diabetes auto imune precocemente. Outro estudo feito com pessoas portadoras de DM1 mostrou uma redução na quantidade de células Tregs e na expressão de FOXP3 quando comparado ao grupo controle (VIEIRA, 2020; BLUESTONE et al.; 2015).

Bluestone e colaboradores (2015) realizaram um estudo clínico de fase 1 com 14 pacientes adultos com DM1 em curso para observar a eficácia da imunoterapia com Tregs, observando se após o tratamento haveria uma expansão dessas células, melhorando o prognóstico da doença. Os pacientes receberam uma dosagem de 5×10^6 a $2,6 \times 10^9$ de Tregs policlonais em uma única injeção. O estudo teve um bom resultado, mostrando uma sobrevivência boa das Tregs (maior do que 1 ano) *in vivo*. O estudo foi considerado de baixa toxicidade, sem relatos de infecções oportunistas, diminuição na produção de insulina ou reações a infusão. O objetivo dos pesquisadores é avançar para a fase 2.

O grande desafio das imunoterapias com Tregs é garantir a ação específica dessas células no pâncreas. Como as células são injetadas na corrente sanguínea existe a possibilidade delas terem ação em outros tecidos. Pensando nesse aspecto pesquisadores estudam quais antígenos humanos trariam mais especificidade para a ação das células Tregs. Uma das ideias seria utilizar um antígeno para a cadeia beta

do Receptor de Células T (TCR-Beta) porém são necessários mais estudos sobre a especificidade desses antígenos (VIEIRA, 2020).

3.3.2 IMUNOTERAPIA HUMORAL

As principais técnicas de imunoterapia com anticorpos monoclonais utilizam o anti-CD3, como por exemplo, oteplizumabe e o teplizumabe. Ambos foram aplicados em diversos estudos clínicos e obtiveram resultados promissores, melhorando o funcionamento de células beta pancreáticas e apresentando poucos efeitos colaterais. Outro anticorpo que vem apresentando resultados interessantes é o anti-CD20 ou rituzumabe. Em um estudo com 87 pacientes foram verificados o aumento considerável do peptídeo C e uma melhora nos níveis de hemoglobina glicada (PEREZ, 2017).

Long et al (2017), desenvolveram um estudo com 14 pacientes avaliados em duas etapas, com 1 ano de diferença. O objetivo era compreender melhor o mecanismo de ação do teplizumab na modulação de linfócitos T em pacientes com DM1 recém diagnosticada. As pessoas selecionadas tinham idades entre 8 e 30 anos e receberam o diagnóstico de DM1 há 8 semanas. Elas receberam 2 infusões do teplizumab com intervalo de 1 ano entre elas e tiveram seu sangue coletado para análise na citometria de fluxo.

Como resultado foi detectado uma modificação no perfil dos linfócitos T logo após as 2 infusões. Houve aumentos significativos na porcentagem de linfócitos T CD4 anérgicos e ainda mais expressivo foi o aumento na quantidade de linfócitos CD8 com sinais de exaustão. Essa mudança no perfil fenotípico linfocitário foi atribuída a uma resposta positiva ao teplizumab (LONG, et al, 2017).

3.5 Vantagens e desvantagens das terapias convencionais e imunoterapias na DM1

A imunoterapia enquanto tratamento alternativo e possivelmente curativo para a DM1 ainda tem muitos desafios a superar. Diversos estudos enfrentam problemas como a dosagem ideal dos imunoterápicos, a seleção de pacientes voluntários e a idade de início do tratamento (ALLEN; DAYAN, 2021). No que diz respeito a seleção dos pacientes voluntários, sabe-se que os melhores resultados dos tratamentos

imunoterápicos são obtidos em pacientes com diagnóstico de DM1 recente, momento em que grande parte das células beta pancreáticas ainda estão conservadas. Portanto, uma das preocupações dos pesquisadores é conseguir identificar indivíduos com risco para DM1, aqueles que se encaixam nos estágios 1 e 2 da doença. A esse respeito, o projeto DIPP (*Type 1 Diabetes Prediction and Prevention*) acompanhou nas últimas duas décadas mais de 210.000 crianças finlandesas para o rastreamento da suscetibilidade genética para a DM1 (RAPINI; SCHIAFFINI; FIERABRACCHI, 2020).

As diversas estratégias de imunoterapia para DM1 se dividem em 3 abordagens: Prevenir o desenvolvimento da DM1 em pessoas com fatores de risco, tratar a doença ainda no início, momento em que não há sintomas ou evitar a progressão da DM1 em pacientes que têm preservadas grande parte das células beta pancreáticas (PEREZ, 2017). Uma das linhas de estudo mais promissoras diz respeito à fase primária, ou seja, atuar na prevenção da DM1, impedindo o desenvolvimento do processo autoimune nas células beta pancreáticas. Já em estágios mais avançados, quando a doença já está estabelecida, é possível combinar técnicas imunoterápicas diferentes com o objetivo de diminuir a destruição das células. No entanto, é importante reforçar que os resultados mais animadores das imunoterapias foram relatados em pacientes ainda no início da doença (RAPINI; SCHIAFFINI; FIERABRACCHI, 2020).

Pensando no futuro da DM1, em novembro de 2022 a FDA, (*Food and Drug Administration*) agência regulatória americana aprovou nos EUA um tratamento inédito com o anticorpo Teplizumabe. O esquema terapêutico deste medicamento consiste em aplicações diárias intravenosas do medicamento durante 2 semanas consecutivas. Estudos realizados com este imunoterápico utilizou 76 pacientes com idades entre 8 e 18 anos que foram monitoradas por 3 anos. O objetivo do estudo foi identificar se o Teplizumab era capaz de impedir a progressão da DM1 de um estágio 2 para o estágio 3 (MOLINA, 2023)

Os primeiros resultados em 2019 mostraram que o tratamento foi capaz de retardar o aparecimento da DM1 em 2 anos. Posteriormente em 2021, após nova análise foi determinado que o atraso chegou até 32 meses. Além disso apenas 43% dos pacientes que utilizaram o Teplizumabe vieram a manifestar a doença contra 73% do grupo controle. Os resultados positivos reforçam a importância de uma intervenção

precoce, pois quanto antes tratada maiores as chances de evitar ou retardar o aparecimento da DM1 (MOLINA; ORAM, 2023).

Já no Brasil, uma outra estratégica imunoterapêutica tem sido estudada nas últimas décadas. Trata-se do transplante de células tronco. Um dos estudos mais conhecidos foi desenvolvido pelos médicos Carlos Eduardo Barra Couri e Júlio César Voltarelli no início da década de 2000, no Centro de Terapia Celular (CTC) e a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto vinculada a USP. Foram selecionados 24 pacientes abaixo de 35 anos e com DM1 recém diagnosticada.

Primeiramente os pacientes passaram por uma coleta de medula óssea. Em seguida, foram submetidos a sessões de quimioterapia utilizando imunossupressores como ciclofosfamida com o objetivo de “resetar” o sistema imune, protegendo as células Beta pancreáticas da destruição. Então os pacientes receberam infusões de células tronco da própria medula óssea. Essas células tronco funcionariam gerando um sistema imunológico que não tivesse memória contra os autoantígenos pancreáticos (COURI, VOLTARELLI, 2008)

Esse estudo obteve resultados positivos, sendo que todos os 15 pacientes analisados 4 anos depois, em 2007, já não dependiam da insulina. Desses, 4 retomaram o uso da insulina entre 7 a 12 meses após o início do estudo e 14 continuaram sem a insulina até o momento da avaliação. Em relação ao nível de peptídeo C, 11 pacientes tiveram aumento na dosagem, o que indica um bom funcionamento do pâncreas. Apenas o 1º paciente testado apresentou um resultado negativo ao tratamento, evoluindo com uma taxa de Hemoglobina glicada de 11% e níveis de peptídeo C sem alteração 1 ano após o tratamento. Foi colocada como possível causa os valores baixos de células Beta pancreáticas restantes causado por um quadro de cetoacidose anterior. O uso de glicocorticoides como parte da terapia imunossupressora também contribuiu para a diminuição na taxa dessas células. Pensando no sucesso da técnica e na segurança dos próximos pacientes o glicocorticoide foi retirado do coquetel imunossupressor e qualquer paciente com histórico de cetoacidose foi impedido de participar do estudo.

O estudo de Voltarelli e Couri, pioneiro no Brasil, apresentou resultados animadores porém apresenta desafios principalmente em relação a sua complexidade e custo. São necessários uma equipe ultraespecializada e uma infraestrutura adequada, devido a vulnerabilidade da saúde dos pacientes durante o tratamento (COURI, VOLTARELLI, 2008).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia tem um futuro promissor no tratamento da DM1. É consenso entre pesquisadores a importância de pensar em alternativas pois somente o uso da insulina não é capaz de manter um controle glicêmico adequado, já que muitos pacientes relatam episódios de hipoglicemia devido ao uso dessa substância. Além disso a insulinoterapia não impede o surgimento de complicações nefropatias, retinopatia, neuropatia e doença coronariana. Devido a isso, cada vez mais pesquisadores vêm se dedicando a esse campo de pesquisa buscando trazer um tratamento alternativo e definitivo, que proporcione mais qualidade de vida para as pessoas, minimizando a dependência da insulina e a possibilidade do surgimento das complicações. No entanto, para alcançar a cura da DM1 existe um longo caminho a ser percorrido e diversos desafios pela frente.

Pensando nisso, um ponto importante a ser pensado é a duração da resposta após o tratamento. A grande maioria dos estudos bem sucedidos obtiveram uma resposta favorável que variou de meses a alguns anos, principalmente considerando o tempo de diagnóstico dos pacientes. Em alguns casos os pacientes retomaram o uso da insulina após o final da imunoterapia. Uma hipótese para isso seria um problema na dosagem do medicamento ao invés de uma menor eficácia. Sendo assim, os novos estudos devem pensar em estratégias para transformar essa resposta provisória em definitiva.

Quando se trata da eficácia das imunoterapias celulares com células T regulatórias, é importante selecionar células que expressem a molécula Foxp3 e principalmente aquelas que conseguem estimular a produção de IL-2, responsável por reduzir a ativação da resposta inflamatória local. Já tratamentos que utilizem da imunidade humoral, como os que utilizam teplizumabe, mostram resultados promissores com o aumento na taxa de peptídeo C e diminuição nos níveis de HbA1c.

Um desafio a ser superado para o sucesso das imunoterapias trata-se da forma de seleção de pacientes. Todas as técnicas de imunoterapia tem em comum o fato de sua eficácia estar fortemente associada a precocidade do início do tratamento. Pacientes recém diagnosticados (até 2 anos) e principalmente, crianças e

adolescentes são os que tem mais a se beneficiar. Disso surge a importância do desenvolvimento de métodos mais sensíveis e acurados para sele

O mais novo tratamento com Teplizumabe aprovado nos EUA tem exatamente a seleção de pacientes como um de seus obstáculos. O objetivo é aplicar o medicamento em pacientes com risco para a doença mas sem sintomas para preservar o máximo de Ilhotas de Langerhans. Disso surge a grande importância do diagnóstico. Aprimorar os métodos diagnósticos de forma a deixa-los mais sensíveis e portanto, capazes de detectar a DM1 ainda no estágio 1 é de grande importância para o sucesso das imunoterapias. Pensando nesse ponto, o profissional Biomédico pode se dedicar, ao lado de outros profissionais da saúde, ao desenvolvimento e melhoria dos métodos diagnósticos, criando técnicas mais sensíveis e acuradas capazes de detectar a DM1 em fases assintomáticas.

Da mesma forma, o Biomédico pode trabalhar no desenvolvimento de pesquisas dedicadas a esclarecer mais sobre as técnicas imunoterápicas aplicadas a DM1, pensando em criar métodos cada vez mais seguros e eficazes. Além disso, ainda há muito a ser esclarecido a respeito dos mecanismos imunológicos associados ao desenvolvimento da doença, sendo a complexidade fisiopatológica um grande obstáculo para o sucesso das imunoterapias.

REFERÊNCIAS

ALLEN, L; DYLAN, C. Immunotherapy for type 1 diabetes. **British medical bulletin**, v. 140, n. 1, p. 76–90, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldab027>. Acesso em: 30 maio 2023.

BLUESTONE, J, *et al.* Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. **Science Translational Medicine**, [S.l.], v. 7, n. 315, p. 1-34, 2015. DOI:10.1126/scitranslmed.aad4134. Acesso em: 22 maio 2023.

BRASIL, S. **Terapias biológicas para tratamento de autoimunidades: uma revisão da literatura**. 2019. Artigo (Bacharelado em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2019. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13658/1/21602723.pdf> Acesso em: 08 out. 2022.

COURI, C; VOLTARELLI, J. Potencial Role of Stem Cell Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 52, n. 2, p. 407-415. [S.L.] 2008. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abem/a/fxYkPP8stsYb6NPp3jYRMCP/?lang=en>. Acesso em: 01 jun 2023.

CRUVINEL, *et al.* Células T regulatórias naturais em doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 48, n.6, p. 342-355, nov/dez, 2008.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbr/a/nBbfXQkXLVPVdLqCfXTW6Nc/?format=pdf> Acesso em: 12 maio 2023.

GOMES, M. Diabetes: recordando uma história. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, [S.I.], v. 14, n. 4, dez. 2015. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/20069/23179>. Acesso em: 28 abr. 2023.

JUNIOR, W. *et al.* Imunoterapia como possível tratamento complementar para o Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-9, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.25248/REAS.e11230.2022>. Acesso em: 12 maio 2023.

LONG, *et al.* Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1

diabetes. **Cellular Immunology**. [S.L.], n. 319, p. 3-9, 2017. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.07.007>. Acesso em: 01 maio 2023.

MOLINA, C; ORAM, R. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. **The Lancet: Diabetes & Endocrinology**. [S.I.], v. 11, n. 2, p. 76-77, 2023. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00390-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00390-4). Acesso em: 02 jun 2023.

NEVES, *et al.* Diabetes Mellitus Tipo 1. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 12, n. 4, p. 159-167, 2017. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2018/02/RPD-Vol-12-n%C2%BA-4-Dezembro-2017-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-159-167.pdf.pdf> Acesso em: 08 out. 2022

OLIVEIRA, A; PASSOS, K; MENDONÇA, M. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no Brasil: uma revisão de literatura. **Saúde em foco: temas contemporâneos**. S.I., v. 3, n.1. p. 484-499, 2020. DOI:

<https://dx.doi.org/10.37885/200901211>. Acesso em: 12 maio 2023.

PEREZ, M. Diabetes tipo 1: Estratégias para imunoterapia. 2016. Monografia (Bacharelado em Farmácia- Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas,, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em:

<http://www.intranet.fcf.usp.br/tcc/upload/anexos/507-16->

[Diabetes%20Tipo%20I%20estrategias%20para%20imunoterapia%20-%20Texto%20Final.pdf](http://www.intranet.fcf.usp.br/tcc/upload/anexos/507-16-Diabetes%20Tipo%20I%20estrategias%20para%20imunoterapia%20-%20Texto%20Final.pdf). Acesso em: 12 maio 2023.

RAPINI, N; SCHIAFFINI, R; FIERABRACCI, A. Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. **International Journal of Mollecular Sciences**. [S.I.], v. 21, n. 2103, p. 1-11, 2020. DOI:10.3390/ijms21062103. Acesso em: 12 maio 2023.

RODACKI, M *et al.* Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). [S.l.], p. 1-28, 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-1. Acesso em: 09 out. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz de 2019-2020. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf> Acesso em: 04 maio 2023.

SOUSA, A; ALBERNAZ, A; SOBRINHO, H. Diabetes melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 53-65, jan./jun. 2016. DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3406. Acesso em: 02 maio 2023.

SMITH, E; PEAKMAN, M. Peptide immunotherapy for type 1 diabetes-clinical advances. **Frontiers in Immunology** v. 9, p. 1-5, fev. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00392. Acesso em: 08 out. 2022.

VIEIRA, M. O papel das células T reguladoras na diabetes mellitus tipo 1. 2020. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2020. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/128715/2/414371.pdf>. Acesso em: 04 maio de 2023.