

PRE1BRAZIL: DESENVOLVIMENTO DE APLICATIVO MÓVEL PARA SUPORTE DE PESQUISA CLÍNICA EM DIABETES MELLITUS TIPO 1 ESTÁGIO 2

¹ Natasha Vasconcelos Albuquerque; ² Jaquellyne Gurgel Penaforte Saboia; ³ Carlos Eduardo Barra Couri; ⁴ Lana Livia Linard Peixoto; ⁵ Virginia Oliveira Fernandes; ⁶ Renan Magalhães Montenegro Júnior.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

³ Centro de Terapia Celular, Hemocentro Regional de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

⁴ Unidade de Pesquisa Clínica, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará/EBSERH, Fortaleza, Brasil.

⁵ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

⁶ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil. Unidade de Pesquisa Clínica, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará/EBSERH, Fortaleza, Brasil

Área temática: Biomedicina e Inovações em Pesquisas a área temática

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: natashava@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento de autoanticorpos é considerado o primeiro estágio do diabetes mellitus tipo 1 (DM1). O estágio 2 caracteriza-se pela presença de autoimunidade associado a disglícemia assintomática. A presença de sintomas define o estágio 3. Não há, até o momento, terapia capaz de parar o processo de autoimunidade. A utilização de tecnologia de computação na área da pesquisa em saúde pode ser útil para ultrapassar esses desafios. **OBJETIVO:** Desenvolvimento de um aplicativo capaz de facilitar a realização da pesquisa clínica com DDPi-4 em pacientes portadores de DM1 estágio 2. **MÉTODOS:** Este web aplicativo (APP) foi desenvolvido para apoiar o PRE1BRAZIL, um estudo homônimo, longitudinal, multicêntrico, randomizado, aberto de intervenção clínica com um inibidor da enzima Dipeptil Peptidase 4 (DDPi-4), em pacientes de 18 a 35 anos portadores de DM1 estágio 2. Será comparado a taxa de progressão para o estágio 3 ao final de 2 anos entre os grupos tratamento (alogliptina 25mg/dia) e controle. **RESULTADOS:** O PRE1BRAZIL é um web APP fácil e intuitivo, desenvolvido para conduzir, unificar e padronizar, remotamente, uma pesquisa clínica randomizada (ECT) homônima. O APP valida os critérios de exclusão e inclusão, e randomiza o paciente, informa os exames a serem solicitados para o retorno e salva os dados automaticamente. **CONCLUSÃO:** Este é o primeiro web APP desenvolvido e validado para suportar um estudo de prevenção de DM1 totalmente automatizado.

Palavras-chave: (Diabetes Mellitus tipo 1), (Prevenção 2), (Web aplicativo 3).

1 INTRODUÇÃO

Estudos de prevenção secundária tentam identificar o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) no estágio pre-clínico, definido pela presença de 2 ou mais auto-anticorpos contra a ilhota pancreática em pacientes que ainda não apresentam critérios clínicos e laboratoriais definidores de DM1, (INSEL et al., 2015) para que o manejo precoce e apropriado possa reduzir o impacto da doença a longo prazo (MICHELS et al., 2015).

Essa importante constatação sobre a autoimunidade e o conceito de “pré- DM1” levou ao reconhecimento do DM1 como um continuum que progride em taxas variáveis, mas previsível (a depender de variáveis genéticas, sorológicas e metabólicas) até a doença clinicamente manifesta, permitindo, assim, a categorização do DM1 em estágios bem definidos (INSEL et al., 2015).

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4 ou CD26), medicações amplamente utilizadas em portadores de DM tipo 2, são da família prolin-oligopeptidase, um grupo de serina protease atípica capaz de hidrolisar a ligação prolina. São drogas consideradas seguras, com custo aceitável (DM2), mostram-se promissores para o tratamento do DM1 e com potencial para retardar a progressão da doença (PENAFORTE-SABOIA JG et al 2021).

Esses resultados sugerem que o DPP-4i pode ter papel relevante na atenuação da destruição autoimune das células Beta pancreáticas. Porém, estudos conduzidos com um número maior de pacientes são necessários. Utilizar-se da tecnologia da informação para realização de pesquisas clínicas em DM1 pode ser uma forma segura e eficiente de aumentar o recrutamento de pacientes.

O desenvolvimento de ferramentas *mHealth* para ensaios clínicos melhoram as operações da pesquisa, aceleram o recrutamento e simplificam a notificação de pacientes. Esses APPs visam melhorar as operações dos ensaios clínicos, acelerando o recrutamento, simplificando a notificação de pacientes e aumentando o envolvimento dos participantes (MICHELE CLEARY, 2018).

Portanto, esse estudo teve como objetivo o desenvolvimento de um aplicativo capaz de facilitar a realização da pesquisa clínica com IDDP-4 em indivíduos com DM1 estágio 2, buscando assim trazer grandes avanços no campo da pesquisa e da prevenção secundária da DM1, reduzindo, assim, o impacto da doença a longo prazo.

2 MÉTODO

Para o planejamento do APP foi realizada uma extensa pesquisa na base de dados nacional e internacional para entender o estado atual e as dificuldades encontradas na realização de pesquisa clínica com DM1 pré-sintomático, concluindo-se que ele deveria conter as seguintes funções primordiais: entrada manual de dados guiada por perguntas objetivas, bem como de randomizar automaticamente os participantes da pesquisa. A segurança dos dados foi requisito primordial.

A concepção deste aplicativo dividiu-se em um questionário web do aplicativo, no qual os médicos irão inserir os dados de seus pacientes e, a partir deles, receber orientações sobre como manuseá-los e o painel de controle web, onde todos os dados dos pacientes serão exibidos para consulta e exportados para planilha.

O APP PRE1Brazil foi desenvolvido para apoiar um estudo clínico randomizado (ECR), longitudinal, multicêntrico, aberto de intervenção clínica com DDPi-4 em pacientes com DM1 em estágio 2. Nesse estudo, será avaliado se o DDPi-4 alogliptina é capaz de reduzir a taxa de progressão para o estágio 3 em pacientes portadores de DM1 no estágio 2.

A randomização será feita por meio do APP PRE1Brazil. Reconhecendo que o tempo é um fator determinante para a progressão para doença sintomática, para a randomização, o aplicativo irá considerar o tempo entre a primeira alteração glicêmica conhecida e a data de início do estudo, de forma que esses dados sejam pareados entre os 2 grupos.

Pretende-se alocar pacientes com DM1 fase assintomática de todas as cinco regiões geográficas brasileiras (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), tendo por critérios de inclusão: serem de ambos os sexos; ter entre 18 e 35 anos e diagnóstico de DM1 estágio 2 (presença de pelo menos um autoanticorpo contra ilhotas pancreáticas associado a disglucemia definida por valores de glicemia de jejum entre 100-124mg / dL (inclusive) e / ou A1c entre 5,7% -6,4%). Como critérios de exclusão: grávidas ou lactantes; portadores de doença renal crônica (depuração <60 ml / min / 1,73m²); em uso de corticoide e/ou em uso de terapia para DM.

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (número do parecer: 4.159.783) e os pesquisadores assumiram o compromisso de seguir as normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A página inicial do aplicativo é o formulário de registro do médico pesquisador. No primeiro acesso, será necessário inserir nome, e-mail, número da matrícula da classe profissional e o CPF. Após cadastro, o médico deverá assinalar um termo afirmando que todas as informações cadastradas são verdadeiras.

Uma vez logado, há 3 opções: registrar um novo paciente, retorno de paciente ou nova via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Escolhida a opção cadastrar novo paciente, serão apresentados os critérios de inclusão, seguido dos exames necessários para a entrada do paciente na pesquisa: glicemia de jejum e pós-prandial 120 min no TOTG; A1C (HPLC ou imunoturbidimetria); perfil lipídico; níveis de peptídeo C em jejum e pós-prandial 120min no TOTG; insulina de jejum; hormônio tireoestimulante (TSH); anti-tireoperoxidase, creatinina; 25 hidroxivitamina D; autoanticorpos de ilhotas (GADA, IAA, ICA, IA-2); transportador anti-zinco.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será enviado ao e-mail cadastrado pelo médico para ser impresso e explicado ao paciente. Somente após assinatura do TCLE será dado início ao cadastro do paciente.

Para pacientes elegíveis, o APP solicitará dados da anamnese e exame físico do paciente e irá randomizar automaticamente o paciente para o grupo tratamento ou controle, pareando o tempo transcorrido desde a primeira alteração glicêmica até a data de entrada no estudo. No grupo tratamento, a seguinte mensagem será exibida: iniciar o tratamento com alogliptina 25mg/dia. No grupo controle: manter o acompanhamento clínico. Na mesma tela, para ambos os grupos, aparecerá a seguinte mensagem: “O paciente deve retornar em 3 meses com glicemia de jejum, A1c e peptídeo C de jejum”.

Para as consultas de acompanhamento, após acessar o sistema, o médico deverá escolher a opção “Retorno do Paciente” e informar o CPF deste. Após o cadastro do retorno, o APP informará ao médico quais exames solicitar para trazer no próximo retorno trimestral. Em uma consulta será

solicitado apenas GJ, HbA1C e Peptídeo C Basal, e na outra, ou seja, a cada 6 meses, além desses exames, o APP também solicitará glicemia de jejum e pós-prandial 120 min no TOTG, peptídeo C 2h, TOTG, TSH e 25 OHvit D. Todas as informações serão registradas automaticamente no banco de dados acoplado ao APP.

Evidências mostram que a intervenção terapêutica no estágio pré-sintomático do DM1 tem uma probabilidade de sucesso maior do que no estágio 3 (ANETTE-G. ZIEGLER, et al 2016). No entanto, na prática clínica, uma vez diagnosticado nesses estágios, o acompanhamento dos pacientes geralmente é baseado apenas em monitoramento glicêmico periódico até que a terapia com insulina seja necessária. Apenas um percentual mínimo desses pacientes é inserido em pesquisas de prevenção.

Além do subdiagnóstico, fatores relacionados a custos e deslocamento dificultam a inserção desses pacientes em ensaios clínicos. Ademais, quando realizados, esses estudos costumam limitar-se a “enriched populations”, isto é, parentes de portadores de DM1 e indivíduos portadores de haplótipos HLA de alto risco, em centros de referência de países desenvolvidos, como o Network for Type 1 Diabetes Prevention Trials in Place (TrialNet) e European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) (ANETTE-G. ZIEGLER, et al. 2016).

Para superar esses desafios, Anette e colaboradores (2016) defendem que se deve buscar um caminho que possibilite a realização de ensaios mais rápidos, com recrutamento mais ágil e que se utilize de modelos que possam ser testados em um projeto piloto mecanicista, seguro e capaz, idealmente, de se integrar aos cuidados clínicos possibilitará que novas percepções no manejo do DM1, por exemplo (ANETTE-G. ZIEGLER, et al. 2016).

O PRE1BRAZIL, um APP desenvolvido para dar suporte a uma pesquisa que avalia o uso de alogliptina em DM1 assintomático, vai ao encontro dessas transformações. As informações e questionários do APP são apresentados de forma direta e de fácil operação, com informações suficientes para orientar o médico no atendimento seguro. O APP traz lembretes sobre as informações de acompanhamento dos participantes, como horário para próxima consulta e intervenção a ser executada. Ele ajuda a garantir cuidados padronizados, não importa onde os dados estejam sendo coletados.

Encontramos neste APP uma maneira de transformar o ensaio PRE1BRAZIL em um *trial* totalmente automatizado, uma forma reconhecidamente eficaz de reduzir gastos e aumentar

recrutamento. O APP PRE1BRAZIL, validado com êxito neste estudo, mostrou-se um instrumento apropriado de suporte a nossa pesquisa clínica e será ferramenta fundamental para ajudar a dirimir as dúvidas sobre a eficácia do DDPi-4 no tratamento do DM1 estágio 2.

O desenvolvimento deste aplicativo pode representar um novo horizonte na forma de realizar pesquisa no Brasil e, talvez, no mundo, especialmente no contexto de doenças de baixa prevalência em países com recursos limitados. Esperamos que ele seja um grande estímulo para promover uso de tecnologias *mHealth* em ensaios clínicos dos países em desenvolvimento.

4 CONCLUSÃO

O PRE1BRAZIL é um web aplicativo fácil e intuitivo, desenvolvido para conduzir, unificar e padronizar, remotamente, uma pesquisa clínica homônima com DDPi-4 em portadores de DM1 estágio 2. O PRE1BRAZIL permite o alcance de grupos isolados, bem como o recrutamento de pacientes, promovendo a uniformização e padronização dos procedimentos da pesquisa de forma remota, reduzindo custos e chance de erro.

REFERÊNCIAS

- AARON MICHELS et al. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes: Update on Success of Prediction and Struggles at Prevention. *Pediatr Diabetes*. 2015 November; v. 16, n. 7, p. 465– 484. doi:10.1111/pedi.12299.
- ANETTE-G. ZIEGLER et al. Type 1 Diabetes Prevention: A Goal Dependent on Accepting a Diagnosis of an Asymptomatic Disease. *Diabetes*, 2016.
- INSEL, R. A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 38, n. 10, p. 1964-1974, 2015.
- MICHELE CLEARY. How mHealth Technology is revolutionizing clinical research. *Value & Outcomes Spotlight*. September/October 2018.
- PENAFORTE-SABOIA JG et al. Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Delaying the Progression of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021.