



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JAQUELLYNE GURGEL PENAFORTE SABOIA

**USABILIDADE E EFICIÊNCIA DO PRE1BRAZIL, UM WEB APLICATIVO
PARA SUPORTE DE ESTUDO CLÍNICO DE INTERVENÇÃO COM
ALOGLIPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELITTUS
TIPO1 ESTÁGIO 2**

FORTALEZA

2022

JAQUELLYNE GURGEL PENAFORTE SABOIA

**USABILIDADE E EFICIÊNCIA DO PRE1BRAZIL, UM WEB APLICATIVO
PARA SUPORTE DE ESTUDO CLÍNICO DE INTERVENÇÃO COM
ALOGLIPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELITTUS
TIPO1 ESTÁGIO 2**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo Barra Couri

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S122u Saboia, Jaquellyne Gurgel Penaforte.
Usabilidade e eficiência do pre1brazil, um web aplicativo para suporte de estudo clínico de intervenção com alogliptina em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo1 estágio 2 / Jaquellyne Gurgel Penaforte Saboia. – 2022.
119 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior. .
Coorientação: Prof. Dr. Carlos Eduardo Barra Couri.
1. Diabetes Mellitus Tipo 1. 2. Prevenção Secundária. I. Título.

CDD 610

JAQUELLYNE GURGEL PENAFORTE SABOIA

**USABILIDADE E EFICIÊNCIA DO PRE1BRAZIL, UM WEB APLICATIVO
PARA SUPORTE DE ESTUDO CLÍNICO DE INTERVENÇÃO COM
ALOGLIPTINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELITTUS
TIPO1 ESTÁGIO 2**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo Barra Couri

Aprovada em: ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Eduardo Barra Couri (Co-Orientador)
Universidade de São Paulo (USP-RP)

Prof. Dr. Alexandre Silva Cavalcante
Centro Universitário Sete de Setembro

Prof^ª. Dra. Clárisse Mourão Melo Ponte
Centro Universitário Christus

Profa. Dra Shériida Karanini Paz de Oliveira
Universidade Estadual do Ceará

Prof^ª. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, maior dos doutores, e meu guia nessa
jornada.

Ao meu marido, Alexandre, meu amor e maior incentivador.

Aos meus 3 filhos, Catarina, Clarissa e Miguel, fonte de alegria inesgotável.

A meus pais, Alzir e Mazé, sem o apoio de vocês e ajuda diária, seria impossível.

Aos meus irmãos, Shirley, Patrícia e Alzir Filho pela torcida e carinho.

Aos pacientes, motivo de eu não desistir.

A Clênis, Edna, Jarli, Jôsi e Ninha, fundamentais nos cuidados com os meus filhos e com minha casa.

Ao pequeno Chewbacca, minha companhia de estudos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, orientador e mestre por quem guardo enorme carinho e admiração. O maior motivador quando os percalços pareciam gigantes.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Barra Couri, cuja competência e atenção foram fundamentais para a execução desta tese.

Aos professores Alexandre Silva Cavalcante, Clarisse Mourão Melo Ponte , Shériida Paz e Tainá Veras pela disponibilidade e enorme contribuição .

Às professoras Dra. Virgínia Fernandes e Ana Paula Montenegro pelo incentivo à ciência.

Aos amigos endocrinologistas que disponibilizaram seu tempo na realização do processo de validação.

À colega Natasha, pelo tamanho auxílio na elaboração de todas as etapas desse trabalho.

À colega Natália, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos colegas Joel e Gabriel, fundamentais na execução desse trabalho.

Aos colegas de pós-graduação, pelas sugestões e companhia na caminhada.

A todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização dessa dissertação.

“É justo que muito custe o que muito vale!”.

(Santa Teresa D'Ávila)

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta de uma injúria auto-imune às células beta pancreáticas. O desenvolvimento de auto anticorpos é considerado o primeiro estágio da doença. 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. Os entraves para a implementação de *trials* de prevenção, como o subdiagnóstico e os altos custos, dificultam os avanços terapêuticos. A utilização de tecnologia de computação na área da pesquisa em saúde pode ser útil para ultrapassar esses desafios. O PRE1BRAZIL é um web aplicativo (APP) fácil e intuitivo, desenvolvido para conduzir, unificar e padronizar, remotamente, uma pesquisa clínica randomizada (ECT) homônima. Os protocolos do ECT orientaram o design de requisitos não funcionais do APP. Foi utilizada uma abordagem de desenvolvimento centrada no usuário. O projeto funcional do APP foi dividido em dois componentes: o questionário web, onde serão inseridos os dados dos pacientes; e o Painel de Controle da Web (WBC) que exibirá e exportará os dados para uma planilha. FrontEnd, BackEnd e Banco de Dados são os três componentes WBC. Será acessado por meio de um link e rodará no navegador de dispositivos como celulares e computadores. Após a concepção e desenvolvimento da aplicação web, foi realizado um estudo de validação com 20 avaliadores. Os resultados do teste de validação mostraram uma alta usabilidade e eficiência do APP, com alto índice de concordância entre juízes especialistas e usuários-alvo. 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. Este 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 (iDDP-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. Os iDDP-4 são drogas seguras e potencialmente eficazes nos estágios iniciais do DM1. A enzima tem papel fundamental na ativação e proliferação de células T. Estudos demonstram o aumento da sua atividade em portadores de DM1. A sua inibição pode suprimir a proliferação de células T, a produção de citocinas Th1 e estimular a secreção do TGF- β 1, fundamental na regulação da autoimunidade. Este é o primeiro web APP desenvolvido e validado para suportar um estudo de prevenção de T1DM totalmente

automatizado. Espera-se que este aplicativo otimize a alocação de pacientes, a análise de dados e reduza os custos do estudo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Prevenção; IDDP4; Web aplicativo.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results from an autoimmune injury against beta pancreatic cells. The development of multiple autoantibodies is considered the first stage of the disease. Stage 2 is characterized by autoimmunity associated with asymptomatic glucose intolerance. Symptoms defines stage 3. Currently, there is no safe and effective therapy capable of interrupting the autoimmune process. Barriers to implement prevention trials, such as underdiagnosis and high costs, difficult therapeutic advances. The use of computer technology can be helpful in overcoming these challenges, increasing the reach of isolated groups, provides faster and lesser costs trials with more agile recruitment. PRE1BRAZIL is an easy and intuitive web application (APP) designed to remotely conduct, unify and standardize a homonym clinical trial. The ECT protocols guided the design of non-functional APP requirements. A user-centered development approach was used. The APP functional project was divided into two components: the web questionnaire, where patients' data will be entered; and the Web Control Panel (WBC) that will display and export the data to a spreadsheet. FrontEnd, BackEnd, and Database are the three WBC components. After web APP design and development, a validation study was performed with 20 evaluators. The validation test results showed a high usability and efficiency of the APP, with high agreement rating between expert judges and target users. This APP is able to support all ECT phases, from enrollment and randomization to report adverse events. This APP was developed to support a longitudinal, multicenter, randomized, open-label, homonymous study of clinical intervention with alogliptin, an inhibitor of enzyme Dipeptidyl Peptidase 4 (iDDP-4) in patients aged 18 to 35 years with stage 2 T1DM. The outcome will be the rate of progression to stage 3 T1DM at the end of 2 years of follow-up between the treatment (alogliptin 25mg/day) and control groups. The iDDP-4 are safe and potentially effective drugs in the early stages of T1DM. The enzyme plays a fundamental role in the activation and proliferation of T cells. Several studies demonstrate an increase in its activity in patients with T1DM. Its inhibition can suppress the proliferation of T cells, the production of Th1 cytokines and stimulate the secretion of the TGF- β 1 growth factor, which is essential in the regulation of autoimmunity. At PRE1BRAZIL, the clinical trial procedures (from enrollment to adverse events notifications) will be done through the APP. This way, it is expected to increase the participation of physicians and, consequently, of patients, a challenge in studies evaluating low-prevalence diseases. To reduce the high dropout rates, as well as inaccurate data, more frequent in online studies, we chose to develop an APP aimed at the researcher. This is the first web APP developed and validated to support a fully automated

T1DM prevention trial. This APP is expected to optimize patient allocation, data analysis, and reduce trial costs.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; Prevention; IDPP-4; Web application.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Eventos iniciais nas ilhotas pancreáticas que levam a morte de células β ...	19
Figura 2 –	Linha do tempo da descoberta da autoimunidade no DM1 aos dias atuais.	22
Figura 3 –	Probabilidade de progressão para o DM1 sintomático estratificado para o número de autoanticorpos contra ilhotas a partir do nascimento.....	23
Figura 4 –	Estágios do DM1.....	25
Figura 5-	Arquitetura do APP PRE1BRAZIL.....	43
Figura 6 –	Página inicial do APP e do primeiro cadastro médico respectivamente.....	49
Figura 7–	Tela de confirmação de veracidade dos dados inseridos pelo médico.....	50
Figura 8 –	1- Página após o login médico; 2- Critérios de inclusão; 3- Exames necessários para cadastro de novo paciente.....	51
Figura 9 –	Envio do TCLE para o e-mail do médico pesquisador.....	52
Figura 10 –	Dados demográficos para pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente.....	53
Figura 11–	Mensagem exibida ao médico para o paciente que não cumpriu os critérios necessários para participação no estudo.....	54
Figura 12 –	Dados da anamnese e do exame físico dos pacientes aptos a entrarem no estudo clínico.....	55
Figura 13-	Tela do paciente randomizado para grupo tratamento e controle respectivamente.....	56
Figura 14 –	Dados solicitados nas consultas de retorno.....	57
Figura 15 –	Exames a serem solicitados nas consultas trimestrais e semestrais respectivamente.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Variáveis genéticas, sorológicas e metabólicas na progressão do DM1.....	24
Tabela 2-	Critérios de Fehring adaptado.....	45
Tabela 3-	Dados demográficos do corpo de jurados do APP PRE1BRAZIL.....	59
Tabela 4-	Resultado da avaliação de funcionalidade e usabilidade e de utilidade e eficiência do APP PRE1BRAZIL.....	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	17
1.1.1	<i>Da descoberta da autoimunidade contra as células beta à concepção dos estágios evolutivos do DMI.....</i>	21
1.2	<i>Estudos de Prevenção no DMI</i>	26
1.2.1	<i>A enzima Dipeptil Peptidase -4</i>	27
1.2.1.1	<i>A enzima na sua forma solúvel: DPP-4.....</i>	28
1.2.1.2	<i>A enzima na sua forma ligada à membrana: CD26.....</i>	28
1.2.1.3	<i>Estudos Clínicos e experimentais com inibidores da Dipeptil Peptidase-4...</i>	29
1.3	<i>Uso da tecnologia da informação na área da saúde e na pesquisa clínica.....</i>	32
2	<i>JUSTIFICATIVA.....</i>	38
3	<i>OBJETIVOS.....</i>	39
3.1	<i>Objetivo geral</i>	39
3.2	<i>Objetivos específicos</i>	39
4	<i>MÉTODOS</i>	40
4.1	<i>Desenvolvimento do Aplicativo PREIBRAZIL.....</i>	40
4.1.1	<i>Planejamento do APP.....</i>	40
4.1.2	<i>Concepção do APP.....</i>	41
4.1.3	<i>Implantação de Testes.....</i>	43
4.1.4	<i>Validação do APP.....</i>	44
4.2	<i>Desenho do estudo clínico PREIBRAZIL.....</i>	46
4.3	<i>Análise dos resultados e estatística.....</i>	48
4.4	<i>Aspectos éticos</i>	48
4.5	<i>Conflitos de interesse</i>	48
5	<i>RESULTADOS</i>	49
5.1	<i>Descrição do Aplicativo.....</i>	49
5.2	<i>Validação do Aplicativo.....</i>	58
5.2.1	<i>Caracterização e dados demográficos do corpo de jurados.....</i>	58
5.2.2	<i>Avaliação do Aplicativo.....</i>	59

6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÃO	70
8	REFERÊNCIAS	71
9	APÊNDICES	102
9.1	<i>Apêndice A: Desenho do APP PREIBRAZIL proposto pelos grupo de especialistas</i>	102
9.2	<i>Apêndice B: Questionário de validação do APP PREIBRAZIL</i>	109
9.3	<i>Apêndice C: Artigo- “EMERGING ROLES OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS IN DELAYING THE PROGRESSION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS”</i>	113
9.4	<i>Apêndice D: Artigo- “EFFECTS OF ALOGLIPTINA, A DDP4-I ON RETARD PROGRESSION OF STAGE 2 TYPE 1 DIABETES: PROTOCOL FOR THE PREIBRAZIL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL”</i>	114
9.5	<i>Apêndice E: Artigo- “PREIBRAZIL, A WEB APP DESIGNED TO SUPPORT A CLINICAL TRIAL IN AN INTERVENTION STUDY WITH DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS (IDPP-4) IN TYPE 1 STAGE 2 DIABETES PATIENTS”</i>	115
10	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO	116

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

O diabetes mellitus (DM) é um dos desafios de saúde de crescimento mais rápido do século 21; o número de adultos portadores DM mais do que triplicou nos últimos 20 anos. Atualmente, tem uma prevalência mundial estimada em 463 milhões. Considera-se que 11,3% das mortes mundial sejam consequentes ao DM (1 a cada 8 segundos), sendo a maioria em pessoas com menos de 60 anos. No Brasil, computa-se que, em menos de 30 anos, a prevalência de DM aumente de 8,5% para 9,9%. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019)

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa 10-15% de todas as etiologias de DM, e é uma das doenças crônicas mais comuns da infância (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019; HARJUTSALO; SJOBERG; TUOMILEHTO, 2008; POCIOT; LERNMARK, 2016). Estima-se que 1.1 milhões de crianças e adolescentes com menos de 20 anos sejam portadores de DM1. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019) Diferentemente da maioria das doenças autoimunes, apresenta discreto predomínio em homens (GALE, 2005; HARJUTSALO; SJOBERG; TUOMILEHTO, 2008; OSTMAN *et al.*, 2008).

Os valores crescentes na incidência de DM1 têm sido associados a mudanças tanto no meio-ambiente quanto no estilo de vida (REWERS; LUDVIGSSON, 2016). Na Europa, pessoas com carga genética semelhante, porém de classes sociais distintas, apresentam risco substancialmente diferente de desenvolver DM1 (KONDRASHOVA *et al.*, 2005)

Os portadores da doença apresentam três vezes mais chances de hospitalização ao longo da vida em virtude de complicações microvasculares e macrovasculares (ROSSING *et al.*, 1996). Os indivíduos jovens apresentam redução de 1-13 anos na expectativa de vida em comparação com a população semelhante (LIVINGSTONE *et al.*, 2015; HUO *et al.*, 2016; PETRIE *et al.*, 2016).

O DM1 resulta de uma injúria auto-imune, mediada por linfócitos T, às células Beta pancreáticas. (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011). Há uma perda seletiva de células β , e após 5 anos, apesar da maioria das ilhotas remanescentes serem insulino-deficientes, ainda possuem uma quantidade normal de células secretoras de outros hormônios, como células alfa secretoras de glucagon, gama de somatostatina e PP de polipeptídeo pancreático (WILLCOX *et al.*, 2009).

A perda da auto-tolerância imunológica leva a um desbalanço entre as células efetoras, como as células patogênicas CD8, CD4 e interleucina 12, e as células reguladoras, relacionadas com imuno-tolerância, como as células B e T, moduladas pela interleucina 10, resultando na formação de autoanticorpos e consequente destruição das células β . (BLUESTONE, J. A.; HEROLD, K.; EISENBARTH, G, 2010) . A avaliação de biópsias de 18 pacientes com diagnóstico recente de DM1 só identificou linfócitos T regulatórios nas ilhotas de um único paciente, sugerindo que essa ausência pode ser um dos caminhos para a insulinite (WILLCOX *et al.*, 2009).

As células T CD8+ são as predominantes na lesão da insulite, seguidas por macrófagos CD68+, células T CD4+, linfócitos B CD20+ e células plasmáticas CD 138 (WILLCOX *et al.*, 2009). Apesar da insulite poder ser vista na maioria dos pacientes com diagnóstico recente, ela afeta uma fração bastante limitada das ilhotas. O pico de infiltração de células TCD8 ocorre de acordo com o grau de redução de células β , isso é, elas aumentam a medida que a positividade para insulina reduz. Porém desaparece rapidamente uma vez que todas as células β funcionais tenham sido destruídas. (UNO *et al.*, 2007; WILLCOX A.; RICHARDSON, S. J.; BONE A. J. FOULIS A. K; MORGAN N. G , 2008; WILLCOX *et al.*, 2009).

Em contrapartida, o número de macrófagos permanece constante a partir do momento da insulinite, promovendo inflamação e liberação de citocinas inflamatórias TNF- α e interleucina 1-Beta (IL-1 β) independente da presença de insulina nas ilhotas ou da infiltração por células T (UNO *et al.*, 2007; WILLCOX *et al.*, 2009).

Uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais ocorre para promover o início da doença. (ATKINSON; EISENBARTH, 2001). Os haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) HLA-DR3-DQ2 E HLA-DR4-DQ8 estão fortemente associados ao desenvolvimento do DM1 (COLUCCI; CILIO, 2010). A presença de um deles marca um risco de 55% de desenvolver DM1 até os 12 anos, sendo a heterozigose DR3/4 a de maior risco (ALY *et al.*, 2006). Por outro lado, o HLA classe II DRB1*1501 e DQA1*0102-DQB1*0602 conferem, pelo menos em crianças menores de 12 anos, resistência ao DM1 (INSEL *et al.*, 2015). É importante ressaltar que, uma vez iniciado o processo de autoimunidade contra a ilhota, o HLA tem pouca influência na taxa de progressão para a doença sintomática (LIPPONEN *et al.*, 2010).

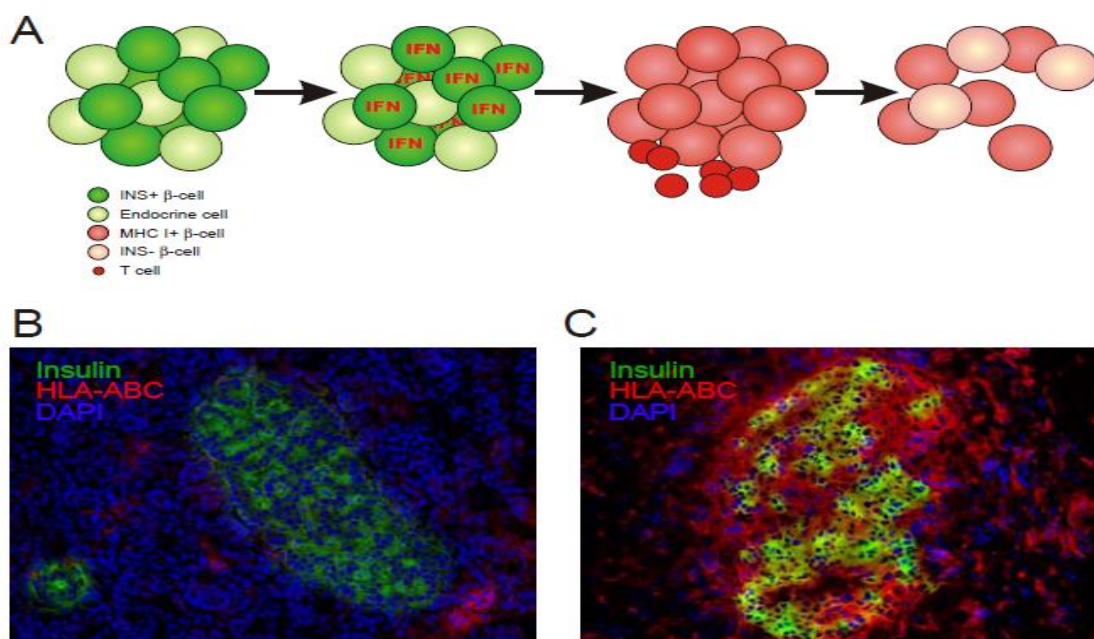
Infecções, dieta, e toxinas estão entre os possíveis gatilhos capazes de despertar a resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos (REWERS; LUDVIGSSON, 2016). Há uma dramática hiperexpressão de moléculas do complexo maior de

histocompatibilidade (MHC) classe 1, produtoras de interferon-alfa (IFN- α), nas células das ilhotas que contêm insulina (FOULIS; FARQUHARSON; HARDMAN, 1987). Isso suporta a possibilidade de que uma infecção viral como o fator desencadeador da autoimunidade, já que o vírus seria capaz de estimular uma superexpressão de IFN- α , que de forma parácrina induziria superregulação do MHC classe 1 nas células das ilhotas, com subsequente influxo de células T CD8 (COPPIETERS; VON HERRATH, 2009). (Figura 1).

Entre os diversos tipos de vírus implicados no desenvolvimento do DM1, as evidências mais fortes são para os enterovírus, microrganismos que apresentam tropismo para células das ilhotas pancreáticas e têm sido detectados em pacientes com diagnóstico recente de DM1 (TRACY; DRESCHER; CHAPMAN, 2011; COPPIETERS *et al.*, 2012).

Recentemente, tem-se aventado uma possível relação entre a infecção por COVID-19 e o desenvolvimento de DM1. Sabe-se que o SARS-CoV-1 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE2) nas ilhotas pancreáticas, causando dano celular e precipitando o início do diabetes. (YANG JK, LIN SS, JI XJ, GUO LM. 2010) No entanto, como dados sobre a ligação do SARS-CoV-2 ao ACE2 receptores ainda são escassos, tal mecanismo permanece especulativo, e não há evidências suficientes, no momento, para estabelecer tal hipótese. (GETILE S. *et al.*, 2020)

Figura 1 – Eventos iniciais nas ilhotas pancreáticas que levam a morte de células β



Fonte: Adaptado COPPIETERS; VON HERRATH, 2009.

Nota 1: A: Modelo para uma possível sequência que faz com que as células β sofram apoptose. Da esquerda para a direita, as ilhotas normais são desafiadas por um fator ambiental, presumivelmente infecção viral, e aumentam o interferon- α (IFN). Essa citocina exerce seus efeitos de forma parácrina, induzindo uma regulação positiva do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) Classe I em todas as células de ilhotas, com o influxo subsequente de células T CD8 específicas contra células β em indivíduos geneticamente suscetíveis. Finalmente, as células β sofrem apoptose e a maioria das ilhotas tornam-se desprovida de células β , restando, potencialmente, apenas um grupo remanescente de células β deficiente em insulina que restauram rapidamente a produção de insulina durante a fase de lua de mel.

Nota 2: B: Seção da região da cabeça pancreática de um indivíduo feminino normal de 72 anos. Há uma quantidade abundantes de células β funcionais e baixos níveis de células MHC Classe I + (HLA-ABC), que estão espalhadas na região exócrina.

Nota 3: C: Seção da região da cauda pancreática de uma crinaça masculina de 12 anos de idade com 1 ano de diabetes clínico, que morreu de cetoacidose. A forte hiperexpressão do MHC de Classe I (HLA-ABC) em todas as células de ilhotas é óbvia, enquanto muitas células β continuam a produzir insulina. Foi encontrado um número limitados de células T CD8 infiltrando as ilhotas.

Situações estressoras das células β associadas ao aumento da demanda de insulina, como ganho de peso rápido, puberdade e o próprio estresse psicológico, podem promover a geração de novos auto antígenos e desencadear uma resposta autoimune. (SEPA, 2005; SEPA; FRODI; LUDVIGSSON, 2005; LUDVIGSSON, 2006; LAMB *et al.*, 2008;). Os disruptores endócrinos, também podem ativar os mecanismos de autoimunidade. Nitratos, nitritos e nitrosaminas estão entre os mais fortemente associados (BENSON *et al.*, 2010).

A microbiota gastrointestinal pode influenciar no metabolismo de carboidratos. Alterações nesse microbioma parecem aumentar o risco de DM1. Alguns estudos demonstraram uma menor diversidade da microbiota em crianças com anticorpos pancreáticos positivos quando comparadas ao controle (REWERS; LUDVIGSSON, 2016).,

Em relação às recentes especulações que associam a vacinação infantil ao aumento do risco de desenvolver DM1, uma metanálise de 23 estudos, com 16 vacinas, concluiu que a vacinação não aumenta risco de DM1 (MORGAN *et al.*, 2016).

1.1.1 Da descoberta da autoimunidade contra as células beta à concepção dos estágios evolutivos do DM1

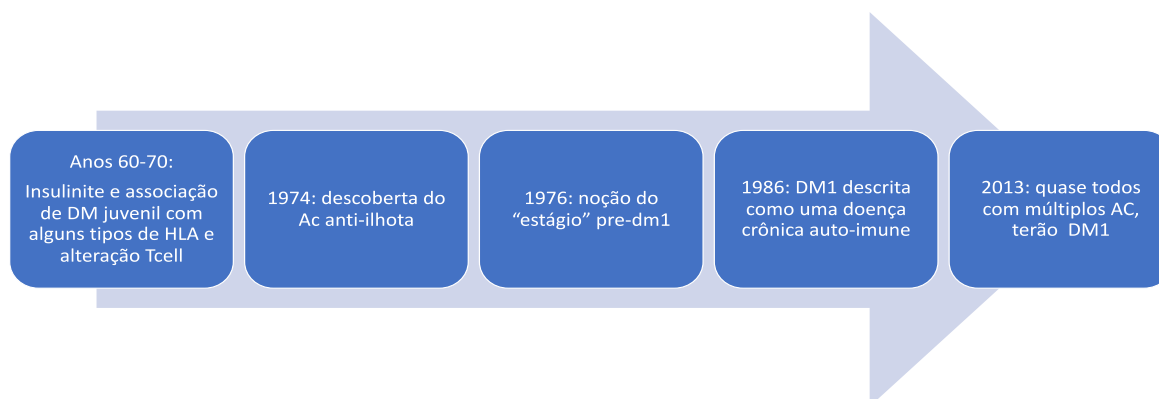
Somente no final da década de 1960, após a observação da insulite por Willy Gepts (GEPTS W, 1965) e início da década de 1970, com a associação de diabetes juvenil com certos alelos do HLA e com anormalidades das células T foi que emergiu a hipótese do DM1 como uma doença autoimune, [MENSER MA, FORREST JM, HONEYMAN MC, BURGESS JA., 1974; CUDWORTH AG, WOODROW JC. 1974). Somente em 1974, quando dois grupos de pesquisa no Reino Unido relataram a identificação de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) em pacientes com a então chamada “autoimunidade específica para múltiplos órgãos” este conceito foi fortalecido. (BOTTAZZO GF, FLORIN-CHRISTENSEN A, DONIACH D., 1974; MACCUISH AC, JORDAN J, CAMPBELL CJ, DUNCAN LJ, IRVINE WJ, 1974)

A partir desses dados, em 1976, surgiu um conhecimento de extrema importância: a noção de do estágio de “pré-diabetes”. Lendrum et al. e Irvine et al. publicaram que o aparecimento dos auto anticorpos poderiam preceder o início da doença em anos. (LENDRUM et al. 1976; IRVINE et al 1976). Finalmente, em 1986, George Eisenbarth descreve o DM1 como uma doença crônica autoimune. (EISENBARTH GS, 1986)

O desenvolvimento de múltiplos autoanticorpos é reconhecido como uma etapa crítica na patogênese e no diagnóstico do DM1. (CHRISTIE MR, et al. 1992; CHRISTIE MR, et al. 1994) Em geral, inicia-se precocemente na infância, especialmente em torno do segundo ano de vida, e pode ser considerada o primeiro estágio da doença. Quase todas as crianças que desenvolvem múltiplos anticorpos progredirão para diabetes. (ZIEGLER AG et al, 2013) (Figura 2).

Inversamente, na presença de apenas 1 anticorpo, menos de 5% dos indivíduos evoluirão para DM1 (EISENBARTH, 2007). O estudo DAISY (Diabetes Autoimmunity Study in the Young) mostrou que 89% das crianças que progridem para DM1 tem 2 ou mais anticorpos.(STECK, A. K. *et al.* 2011)

Figura 2 – Linha do tempo da descoberta da autoimunidade no DM1 aos dias atuais.



Fonte: Elaborado pela autora.

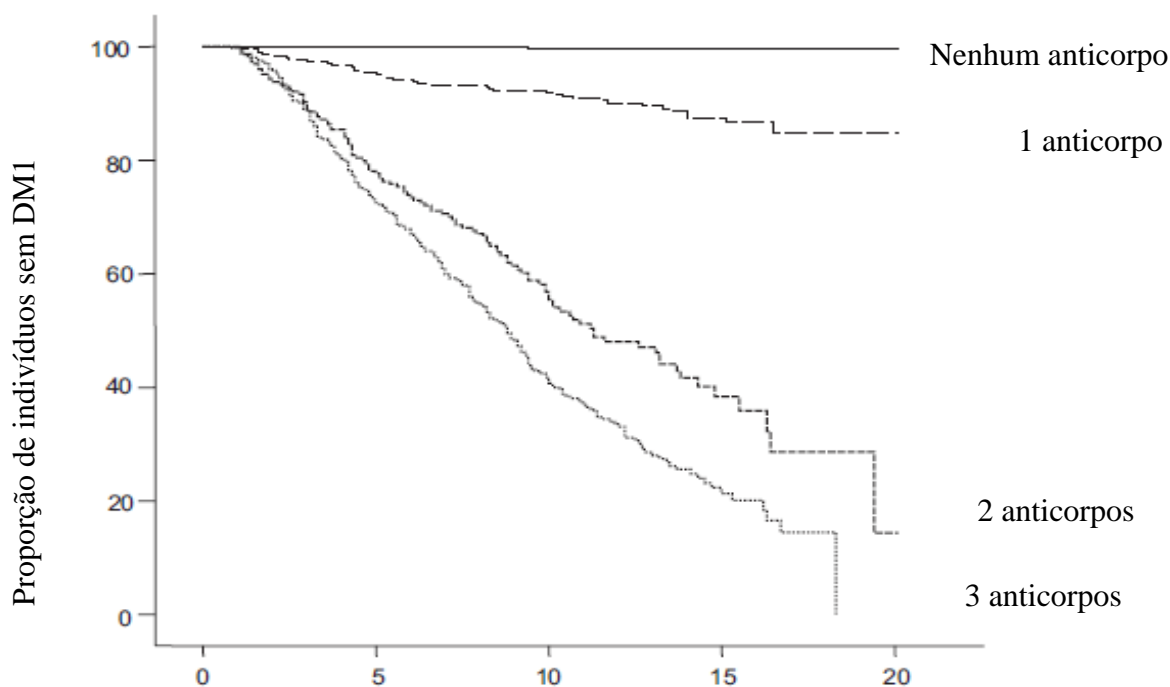
DM: diabetes Mellitus; AC: anticorpo; Tcell: células T

Entre os anticorpos marcadores de autoimunidade estão o anti-insulina (IAA), o anti-ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD), o anti-tirosina fosfatase (anti-IA-2), anti-ilhota (ICA), e o anti- transportador do zinco-8 (anti-ZnT8A). Na presença de 2 ou mais desses anticorpos, a taxa de progressão para DM1 nos 10 anos subsequentes é superior a 70%; na presença dos quatro, virtualmente todos os pacientes desenvolverão a doença nos próximos 20 anos (VON HERRATH; SANDA; HEROLD, 2007; INSEL *et al.*, 2015).(Figura 3).

Além da presença, os níveis e o tipo de auto anticorpo correlacionam-se diretamente com a progressão do DM1. Altos títulos de anticorpos IA-2 e anti-IAA são associados com início mais precoce de DM1 sintomático; e a presença de anticorpos IA-2 ou anti-ZnT8A com progressão mais rápida para doença sintomática comparado a indivíduos onde ambos estão ausentes (STECK, A. K. *et al.* 2011; INSEL *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 T1DM em estágios bem definidos, expostos a seguir (INSEL, R. A. *et al* 2015; BECKER, D. AND INSEL, R., 2018): (Tabela1)

Figura 3 – Probabilidade de progressão para DM1 sintomático estratificado para o número de autoanticorpos contra ilhotas a partir do nascimento.



Fonte: Adaptado de: INSEL et al., 2015

Estágio 1- Autoimunidade persistente contra as células β sem disglícemia: presença de dois ou mais autoanticorpos contra ilhota associado a normoglicemia. Nesse estágio, os riscos de progressão para doença sintomática são de aproximadamente 44% e 70% em 5 e 10 anos respectivamente. BECKER, D. AND INSEL, R., 2018): Entre as variáveis que implicam maior taxa de progressão temos: altos títulos de anticorpos envolvendo múltiplas subclasses de IgG e direcionadas contra múltiplos epítomos no antígeno alvo; altos títulos de anti-IAA e anti- IA-2; anticorpos com alta afinidade, mesmo que o título seja relativamente baixo. De forma contrária, baixos títulos de GAD associam-se com menor risco de progressão para múltiplos anticorpos; anticorpos de baixa afinidade não têm relação com desenvolvimento DM1, mesmo que em altos títulos. Os anticorpos IA-2 apresentam alta afinidade, já Anti-IAA e anti-GAD têm importante variação de afinidade. (INSEL, R. A. et al, 2015; BECKER, D. AND INSEL, R., 2018; BONIFACIO E. AND ACHENBACH P. 2019.)

Estágio 2: autoimunidade contra células β associado a intolerância à glicose assintomática (definida por glicose plasmática em jejum de ≥ 100 mg / dL; glicose plasmática 2h após um teste de tolerância oral à glicose de 75 g (OGTT) de ≥ 140 mg / dL ou ≥ 200 mg/dL

em qualquer um dos pontos de tempo intermediários de 30, 60, 90 min; e / ou HbA1c $\geq 5,7\%$). Nesse estágio, o risco de progressão para doença sintomática é de aproximadamente 75% em 5 anos e de 100% ao longo da vida. (BECKER, D. AND INSEL, R., 2018).

Nesse estágio, há um declínio acelerado na primeira fase da resposta insulínica ao teste endovenoso de tolerância à glicose, que piora 1,5-0,5 anos antes do estágio 3. De forma semelhante, há um declínio nos níveis de peptídeo C (pepC) estimulado 6 meses antes da sintomatologia, mesmo os níveis de pepC em jejum mantido na faixa normal. (SOSENKO *et al.*, 2006; SOSENKO *et al.*, 2008). A HbA1c pode ser usado como marcador de progressão. Um aumento superior a 10% em pacientes com múltiplos anticorpos se associou com risco de 84% de desenvolver DM1 nos próximos 3 anos, e um aumento de 20% com risco de até 100% nos próximos 3-5 anos (KRISCHER, 2013). O TOTG geralmente começa a alterar 0,8 anos antes diagnóstico. Por outro lado, sensibilidade insulínica e insulina basal não são preditores de progressão, podendo, inclusive, haver aumento ou redução da sensibilidade insulínica podem nos estágios finais, bem como, pode ocorrer uma reversão de disglucemia para TOTG normal nesse estágio, sem alterar o risco de progressão para estágio 3 pacientes em risco; (INSEL, R. A. *et al*, 2015; BECKER, D. AND INSEL, R., 2018):

Estágio 3: início da doença sintomática (que pode incluir fadiga, perda de peso, poliúria, polidipsia, cetoacidose diabética) e disglucemia (definida por: 1- glicose plasmática em jejum > 125 mg / dl; 2- glicose plasmática aleatória > 199 mg / d com sintomas de hiperglicemia; 3- a glicose plasmática de 2 horas após um OGTT > 199mg / dl; 4- uma hemoglobina A1C $\geq 6,5\%$). (NOTKINS; LERNMARK, 2001). Em geral, à época do diagnóstico clínico, aproximadamente 70-80% das células β já foram destruídas (INSEL A. *et a*, 2015; BECKER, D. AND INSEL, R., 2018). (Figura 4)

Tabela 1 – Variáveis genéticas, sorológicas e metabólicas na progressão do DM1

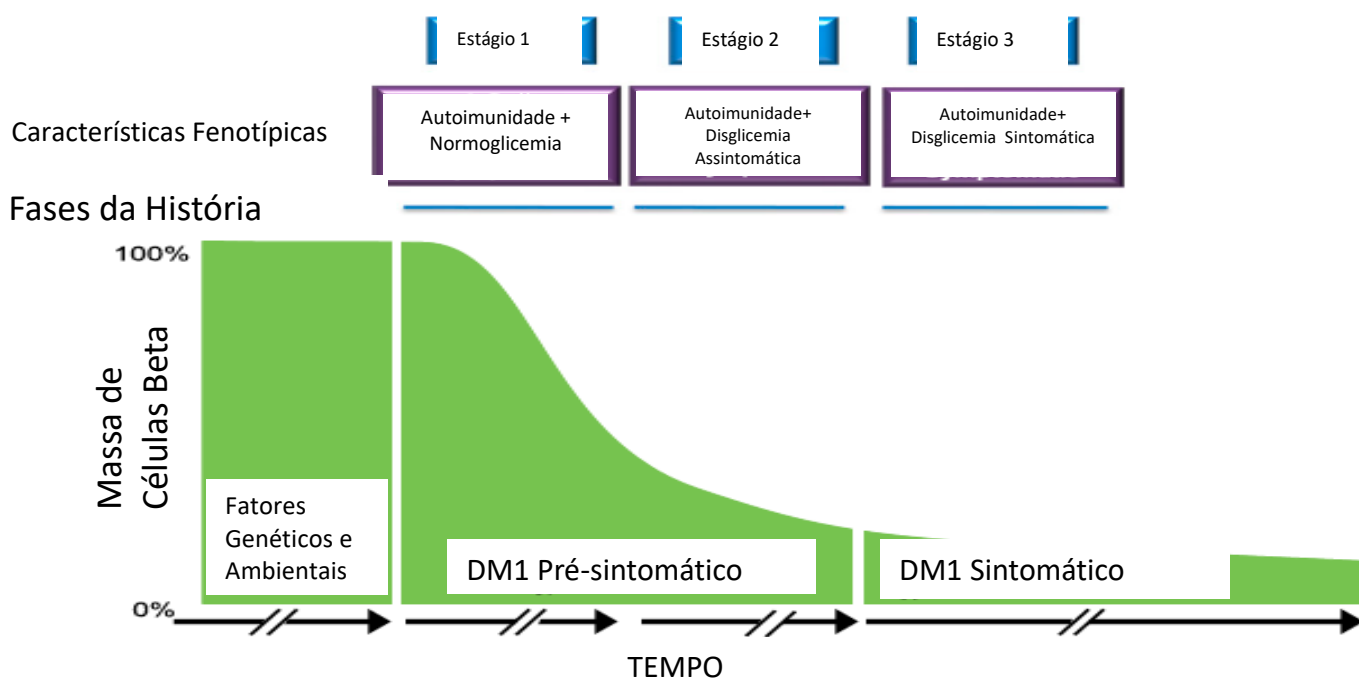
Screenig	Critério	Considerações
<u>Genético</u>	Parentes de 1º grau portadores de DM1 ou presença de genótipo HLA de alto risco, como DR3/4-DQ2/8 (258)	Apenas 30-50% dos pacientes têm o genótipo DR3/4-DQ2 / 8 Apenas 50-80% de gêmeos monozigóticos desenvolvem diabetes
<u>Sorológico</u>	Anticorpos associados com imunidade contra células β : IA2, Anti-insulina, Anti-GAD, anti-ZnT8A	A presença de auto-anticorpos pode flutuar
<u>Metabólico</u>	Alteração na glicemia de jejum ou no teste de tolerância ou redução na produção de insulina	Alterações no metabolismo da glicose provavelmente

de primeira fase (medida por péptido C) ocorrem muito tarde para suficiente para conferir um risco de 50% para diabetes nos próximos 5 anos permitir um tratamento preventivo mais efetivo

Fonte: Adaptado de: VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011.

Nota: Com base nos resultados do The Diabetes Prevention Trial-1 (DPT-1), determinou-se que na combinação de: 1) a presença de dois ou mais autoanticorpos, com; 2) evidência de uma resposta defeituosa na primeira fase de secreção de insulina em; 3) indivíduos que são parentes de primeiro grau de portadores de DM1 há aumento de risco de desenvolver diabetes em mais de 75% dentro de 5 anos. Em indivíduos mais jovens, o risco se aproxima de 90% dentro de 7 anos. Autoanticorpos; GAD (ácido glutâmico descarboxilase), IA-2: o anti-ilhota tipo 2; anti-ZnT8A: transportador do zinco-8.

Figura 4: Estágios do DM1



Fonte: Adaptado INSEL et al 2015

1.2 Estudos de Prevenção no DM1

Com o crescente conhecimento sobre a base celular e molecular da progressão imuno-mediada do DM1, além da concepção da evolução em estágios do DM1, tem-se tentado intervir

nos estágios iniciais da doença para prevenir ou retardar a fase sintomática e reduzir o impacto do DM1 a longo prazo.(AARON MICHELS et al, 2015)

O Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1), hoje conhecido como TrialNet, foi o primeiro estudo de prevenção que se tornou amplamente divulgado. Foi iniciado nos anos 90, na forma de consórcio internacional, conta com 18 centros clínicos, e já teve muitos braços de estudos finalizados.(SKYLER JS, et 2008) A maioria deles avaliou o uso de preparações de insulina para prevenção secundária, racionalizando-se que o uso de terapias antígenos específicas poderiam melhorar a função de células T regulatórias que migrariam para o sítio específico do antígeno e teriam o potencial de proteger as células beta da destruição mediada pelo sistema imune.(MICHELS AW, VON HERRATH M. 2011)

Inicialmente, testou-se o uso de insulina subcutânea ou oral em indivíduos que apresentavam 1 ou mais anticorpos contra a ilhota associado a presença de HLA de alto risco. Para os que já apresentavam algum grau de alteração glicêmica, foi dado 0,25ui/kg/dia de insulina ultra-lenta. Para os que não tinha disglícemia, 7,5mg/kg/dia de insulina oral. O endpoint primário era o diagnóstico de diabetes. Para tanto, o seguimento foi feito com a realização de um TOTG a cada 6 meses por 6 anos. O estudo não conseguiu mostrar retardo na progressão para DM1 em nenhum dos grupos. Porém, uma análise post-hoc mostrou que nos pacientes com níveis de IAA ≥ 80 U/ml houve um retardo na progressão para DM1. (DIABETES PREVENTION TRIAL, 2002; SKYLER JS, et al 2005. TYPE 1 DIABETES TRIALNET STUDY GROUP, 2008) Desde então, outros trabalhos foram realizados avaliando o uso de insulina, porém com resultados não animadores, quer seja com uso parenteral ou nasal. (Nanto-Salonen K et al. 2008; Vandemeulebroucke E et al, 2009) De fora semelhante, a utilização de outros agentes, como nicotinamida também não mostrou benefício (GALE *et al.*, 2004; NÄNTÖ-SALONEN *et al.*, 2008).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre vitamina D e o desenvolvimento do DM1. (LITTORIN B et al, 2006; POZZILLI P et al 2005, DONG JY 2013) Em 2006, dados do estudo DISS (Nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden) reportaram baixos níveis de 25OH2D3 em adultos jovens recém diagnosticados com DM1 (LITTORIN B et al 2006) Em 2012, uma coorte norueguesa que avaliou aproximadamente 30.000 gestantes, mostrou que a deficiência de vitamina D durante a gravidez aumentou o risco de desenvolver o DM1 na prole. (SORENSEN IM et al 2012) Em 2008, uma metanálise conduzida com 3 estudos de caso-controle (total de 6455 pacientes, sendo 1429 casos e 5026 controles) mostrou redução de risco de desenvolver DM1 nos participantes que foram

suplementados com vitamina D na infância. (ZIPITIS CS, AKOBENG AK, 2008) No entanto, poucos estudos de coorte têm conseguido mostrar associação entre suplementação de vitamina D e redução do risco de DM1 (REWERS; LUDVIGSSON, 2016).

A vitamina D participa do processo de distinção entre respostas imune contra patógenos versus o desenvolvimento de auto-tolerância e homeostase imune, e mantém o equilíbrio entre as respostas Th1 (celular) e Th2 (humoral). Na presença de baixas concentrações de calcitriol, o sistema imunológico favorece o desenvolvimento de células T autorreativas e a síntese de interleucinas pró-inflamatórias (interleucina-12 -IL-12, interferon gama, fator de necrose tumoral- α). Já na presença de 1,25 (OH)2D3, as células dendríticas mudam para um estado de tolerância imunológica, com conseqüente redução na produção desses fatores pró-inflamatórios, e aumento da produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (PENNA G, ADORINI L 2000; HEWISON M. 2010)

A 1,25(OH)2D3 promove a diferenciação de macrófagos do fenótipo M1 (que mostraram ter papel essencial na ativação de insulinite em modelos animais de DM1), para o fenótipo anti-inflamatório M2. (ZHANG X et al, 2015) Em adição, demonstrou-se que, após a ativação, as células T passam a expressar receptor de vitamina D (VDR), e a vitamina D é capaz de induzir a diferenciação de células T nativas em células T-reg e células T-helper2. (DANKERS W et al 2016; UNGER WW et al 2009)

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4 ou CD26), medicações amplamente utilizadas em portadores de DM tipo 2 (DM2), mostram-se promissoras para o DM1 (PENAFORTE-SABOIA JG et al 2021). Além de reduzir a degradação do peptídeo-1 semelhante ao Glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (HOLST JJ 2007), um número crescente de estudos, tanto em modelos animais quanto humanos, têm mostrado características mútuas da DPP-4 em modulação da inflamação e da destruição autoimune das células β . (TIAN L et al 2010; ZHAO Y et al 2015- ZÓKA A, et al 2015). O CD26 desempenha um papel central na co-estimulação, migração e desenvolvimento de memória de células T, e na maturação tímica (MATTEUCCI E et al 2011).

1.2.1. A Enzima Dipeptidil Peptidase-4

A enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ou glicoproteína transmembrana tipo II (CD26) é uma serina protease multifuncional com dupla função: proteína de ligação e protease reguladora. É enzimaticamente ativa nas formas solúvel (DPP-4) e ligada à membrana (CD26),

sendo que ambos são ativos na forma de dímero. Está envolvida no metabolismo de peptídeos hormonais e nas respostas imunes das células T, tendo papel na ativação e proliferação das mesmas. (MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF 1998; GORRELL M, GYSBERS V, MCCAUGHAN G, et al 2001).

1.2.1.1 A enzima na sua forma solúvel: DPP-4

A forma solúvel DPP-4, encontrada em níveis moderados no plasma, é membro da família prolil-oligopeptidase, um grupo de serina protease atípica capaz de hidrolisar a ligação prolina. (BARRETT AJ, RAWLINGS ND 1992; BARRETT AJ, WOESSNER JF, RAWLINGS ND. 1999; DE MEESTER I et al 1999, ABBOTT CA et al 2002;). Cliva os dipeptídios X-prolina ou X-alanina do terminal N dos polipeptídios sendo capaz de inativar várias quimiocinas, fatores de crescimento, neuropeptídeos e hormônios peptídicos, como o GIP e GLP-1 (MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O 1995; GORRELL M, GYSBERS V, MCCAUGHAN G 2001, MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O 2009)

Dessa forma, a inibição da atividade da DPP-4 tem o potencial de reduzir a degradação do GLP-1 e do GIP, hormônios secretados no intestino após as refeições que exercem funções fundamentais no metabolismo da glicose, tais como secreção de insulina de forma glicose-dependente e supressão da secreção excessiva de glucagon. Além disso, em animais e em estudos in vitro de ilhotas humanas, mostram-se capazes de promover a expansão da massa das células β por meio de ações anti-apoptóticas, regenerativas e proliferativas. (DRUCKER DJ. 2006). Em adição, Hadjiyanni I et al demonstraram que a sinalização do receptor de GLP-1 (GLP-1R) pode regular a proliferação de linfócitos murinos, com manutenção de células Treg periféricas (HADJIYANNI I et al 2010).

Em geral, o aumento da atividade da enzima DPP-4 não parece refletir a ativação do sistema imune. No entanto, em certas situações clínicas, como em pacientes co-infectados com HIV-HCV esse aumento após a terapia antirretroviral pareceu indicar ativação de células T hepáticas (STONE SF et al 2002). Foi demonstrado aumento da sua atividade em algumas doenças autoimunes, como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla e cirrose biliar primária. Por outro lado, níveis reduzidos foram descritos no lúpus eritematoso sistêmico e na vasculite associada a ANCA (STANCIKOVA M et al 1992; SCHONERMARCK U, et al 2000; CORDERO OJ, et al 2001; FIRNEISZ G, LAKATOS PL, SZALAY F 2001; KOBAYASHI H, et al 2002; LEFEBVRE J et al 2002)

A avaliação de 48 pacientes portadores de DM1 (duração média do DM1 de 13,4 anos) mostrou um aumento significativo da atividade sérica em jejum do DPP-4 quando comparado a 50 indivíduos saudáveis, independente da presença de autoanticorpos ICA e GAD (SIA S 2005). Outro ensaio que avaliou 76 jovens japoneses portadores de DM1 e 22 voluntários saudáveis também demonstrou uma atividade sérica do DPP-4 significativamente maior no grupo DM1. (KARLSSON MG, 2004) Atsushi Iwabuchi et al, avaliando 43 crianças japonesas com DM1 e 26 controles pareadas por sexo e idade mostraram resultados semelhantes, e o aumento da atividade do DPP-4 não teve correlação com os valores de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia, status do anti- GAD ou duração do diabetes (IWABUCHI A et al 2013).

Os mecanismos subjacentes ao aumento da atividade do DPP-4 no DM1 não estão totalmente esclarecidos. Porém, alguns dados sugerem que seria secundário a hiperglicemia *per si*. Sabe-se que a hiperglicemia sustentada eleva os produtos finais de glicação avançada (AGEs), que, por sua vez, podem afetar a liberação de DPP-4 da superfície celular, promovendo, em última análise, a supra regulação do DPP-4 em portadores de DM1 (ISHIBASHI Y et al 2013).

Em pacientes com DM2, a concentração de DPP-4 correlaciona-se com os níveis séricos de AGEs (TAHARA N et al 2013). Foi demonstrado que a exposição de células humanas do endotélio glomerular a altos níveis de glicose levou a um aumento na expressão do RNA mensageiro (mRNA) do DPP-4, bem como na sua atividade enzimática nessas células (PALA L et al 2003). Resultados semelhantes foram descritos em células HepG2 da linha de hepatócitos humanos (MIYAZAKI M, et al 2012).

Por outro lado, dados relevantes sugerem que o aumento da atividade da forma solúvel da DPP-4, poderia estar relacionado à própria fisiopatologia do DM1, uma vez que a enzima apresenta importante papel na resposta imune das células T, seja modulando a proliferação de células T *in vitro* ou aumentando a migração transendotelial destas. (MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF. 1998; GORRELL M, GYSBERS V, MCCAUGHAN G, 2001; IKUSHIMA H, et al 2002, OHNUMA K et al 2005).

Os linfócitos T CD4 + podem ser subclassificadas em T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2). As células Th1 produzem predominantemente interleucina (IL)-2, IFN γ e fator de necrose tumoral- β (TNF- β), enquanto as células Th2 liberam principalmente citocinas, como a IL-4, IL-5 e IL-10 (KIM J, et al 1985, MOSMANN TR, et al 1986).

O DPP-4 é expresso preferencialmente em células Th1 e pode alterar o equilíbrio da atividade de quimiocinas em direção à estimulação e atração de células Th1. Em adição, os

produtos da clivagem de quimiocinas pelo DDP-4 desencadeiam receptores de quimiocinas Th1, mas não Th2 (ORAVECZ T et al 1999; ORAVECZ T, et al 1999; - WILLHEIM M et al 1997). Em contraste, a inibição de DPP-4 aumenta a secreção de citocinas Th2 (YAN S et al 2012).

Estudos demonstram que uma polarização funcional de subconjuntos de linfócitos Th1 pode representar um risco para o desenvolvimento de DM1. Um comprometimento da função Th2 e uma preponderância de imunidade Th1 são os pré-requisitos para esse desenvolvimento (BERMAN MA et al 1996; RABINOVITCH A et al 1995; SIA C. 2005). Estudos conduzidos em crianças com diagnóstico recente de DM1 e em parentes de primeiro grau de alto risco (ICA ≥ 20) de pacientes DM1, mostraram que as respostas celulares contra o GAD65 são aparentemente desviadas para o fenótipo Th1 (KARLSSON MG, LAWESSON SS, LUDVIGSSON J. 2000; KARLSSON FARESJÖ M, ERNERUDH J, LUDVIGSSON J., 2004) Resultados semelhantes foram encontrados em modelos animais. (RABINOVITCH A et al 1995; RABINOVUTCH A et al 1996; HIRAI H et al 2000).

1.2.1.2 A Enzima na sua forma ligada à membrana: CD26

A enzima é expressa em diferentes células e tecidos na sua forma ligada à membrana, notadamente nas células T, B e natural killer (NK). Nessa forma, chama-se CD 26. (MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF 1998; GORRELL M, GYSBERS V, MCCAUGHAN G, 2001).

O CD26 tem um papel essencial nas respostas imunes de células T. In vitro, modula a proliferação de células T e fornece um sinal co-estimulatório para a ativação de células T. Baixos níveis de CD26 são encontrados nos linfócitos em repouso, mas sua expressão tem forte regulação positiva após a ativação dos mesmo. (IKUSHIMA H, et al 2002, OHNUMA K, et al 2005). Além disso, o CD26 parece ser um marcador de maturação tímica, e sua depleção pode causar alterações importantes na composição dos linfócitos, na geração de células T de memória e nos padrões de emigração tímica (KLEMANN C, et al 2009).

O CD26 serve como um receptor para a adenosina deaminase (ADA) na superfície das células T (MORRISON M et al 1993; FRANCO R et 1998) e pode modular suas concentrações intra e extracelulares (DONG R-P et al 1996; MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF. 1998, FRANCO R et 1998). Por sua vez, o ADA pode regular a proliferação celular, com altos níveis de ADA resultando em profunda inibição celular e apoptose. A ligação do ADA ao CD26 na

superfície das células T aumenta a proliferação e produção de IL-2, indicando que houve redução da apoptose das células T (DONG R-P et al 1997, MARTIN M et al 1995).

Nas células apresentadoras de antígeno (APC), a ligação do CD26 à superfície das células T resulta na ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), na proliferação de células T e na produção de IL-2 (OHNUMA K, DANG NH, MORIMOTO C. 2008, OHNUMA K et al 2008). Além disso, o CD26 é uma via para a regulação da adesão, disseminação citoplasmática e migração de células T na membrana intraplasmática (LIU Z et al 2009).

Foi demonstrado que a inibição de CD26 suprime a proliferação de células T e a produção de citocinas Th1, além de estimular a secreção do fator de crescimento tumoral beta-1 (TGF- β 1), que desempenha um papel importante no controle de autoimunidade em T1DM (REINHOLD D et al 1997, REINHOLD D, et al 1997). O TGF- β 1 é necessário para a função das células Treg, regulando a expansão das células T reg CD4+ CD25+Foxp3 (GREEN EA et al 2003; PENG Y, et al 2004; DU W et AL 2006; SAKAGUCHI et al 2006).

Por sua vez, as células Treg podem suprimir a migração, o acúmulo e a proliferação de células T efetoras em linfonodos de drenagem e tecidos inflamados, e são indispensáveis para manter a auto tolerância e prevenir doenças autoimunes (ZHANG N et al 2009).

Ratos CD26-deficientes apresentaram um aumento nas células Treg e uma redução nas células T de memória. (KLEMANN C et al 2009). A regulação positiva de células T regulatórias CD4+CD25+Foxp3 nos linfonodos pancreáticos de camundongos diabéticos não obesos (NOD) melhorou a autoimunidade enquanto a sua redução associou-se a uma aceleração do quadro. (BRODE S, et al 2006, TIAN B et al 2009).

Dados sobre a expressão de CD26 no DM1 ainda são controversos. Aquele mesmo estudo previamente mencionado, que mostrou um aumento da atividade sérica da forma solúvel do DPP-4 em indivíduos DM1, demonstrou uma expressão significativamente diminuída do CD26, sua forma ligado à membrana, não havendo qualquer correlação entre a atividade enzimática DPP-4 sérica e a expressão do CD26 (VARGA T et al 2011).

Essas proporções alteradas entre a atividade sérica de DPP-4 e a expressão de CD26 podem ser secundárias a uma alteração do eixo êntero-insular e podem ser uma nova parte da disfunção regulatória dos linfócitos T observada no DM1. (OHNUMA K et al 2008, MORRAN MP, OMENN GS, PIETROPAOLO M. 2008).

1.2.1.3 Estudos clínicos e experimentais com inibidores da Dipeptidil Peptidase-4

Estudos crescentes, seja em modelos *in vitro*, humanos ou animais, sugerem que os inibidores da DPP-4 (iDPP-4) podem melhorar a função das células β e atenuar a autoimunidade no DM1. (PENAFORTE-SABOIA JG et al, 2021)

Um estudo em camundongos NOD mostrou que o uso do iDDP-4 modulou a resposta inflamatória e estimulou a regeneração das células β . O tratamento oral com iDDP-4 foi iniciado tão logo estabelecido o diagnóstico de diabetes e mantido por 2, 4 ou 6 semanas, associado ao uso de insulina caso os níveis de glicose fossem $> 200\text{mg} / \text{dL}$. No grupo iDPP-4, houve reversão do DM em 57%, 74% e 73% dos camundongos após 2, 4 e 6 semanas de tratamento, respectivamente, contra nenhum no grupo tratado isoladamente com insulina. No entanto, a remissão a longo prazo não pode ser induzida, e o diabetes retornou gradualmente após a interrupção do tratamento. O retorno do DM após a interrupção do tratamento está associada à redução das células T regulatórias. A avaliação de ratos em remissão mostrou redução da insulinite e o aumento percentual de células T reguladoras CD4+CD25 Foxp3 + no total de células T CD4+. O TGF- β 1 e o GLP-1 plasmáticos também aumentaram significativamente. Tanto a quantidade de células pancreáticas contendo insulina quanto as de células BrdU (que representam as células Beta replicadas) aumentaram significativamente. Esses dados demonstraram que a regulação imunológica desempenha um papel crítico na reversão do diabetes de início recente em camundongos NOD tratados com iDDP-4 (TIAN L et al 2010).

Outro estudo em um modelo animal avaliou o uso de sitagliptina por 30 e 90 dias em camundongos com DM induzido por estreptozotocina. Os camundongos tratados com iDPP-4 mostraram níveis séricos de glicose significativamente reduzidos, resposta glicêmica atenuada ao TOTG e níveis séricos de GLP-1 significativamente mais elevados. Após 90 dias, o grupo tratado apresentou concentração sérica de insulina significativamente maior. Além disso, houve diminuição da frequência de células T CD4+CD26+ e aumento do porcentual esplênico de células T CD4+CD25 +iFoxp3 +. O iDPP4 também foi capaz de modular o perfil inflamatório pancreático, com diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias e de IFN- γ (DAVANSO MR et al 2019)

Em 2016, foi relatado o caso de duas mulheres jovens com DM1 (20 e 21 anos) que alcançaram remissão clínica (definida como necessidade diária de insulina $<0,5 \text{ UI} / \text{kg}$, HbA1c $<6\%$ e níveis de peptídeo C $> 0,90 \text{ ng} / \text{mL}$) por 4 anos após o tratamento com sitagliptina e vitamina D3. A primeira iniciou o uso dessas medicações aproximadamente 1 mês após o diagnóstico de DM1 e a outra após 10 meses. Além da remissão clínica, ambas apresentaram valores estáveis dos níveis do peptídeo c nesse período e diminuição precoce e significativa dos

níveis de anti-GAD. No entanto, é importante observar que ambas apresentavam fatores associados a melhores resultados em estudos de intervenção imunológica, como ausência de cetoacidose ao diagnóstico, idade acima de 14 anos e níveis positivos de peptídeo C em jejum no início do DM1. (PINHEIRO MM et al; 2016)

De forma semelhante, Lima-Martínez MM et al descreveram o caso de um homem de 19 anos que, 3 dias após abrir um quadro de DM1 com cetoacidose, iniciou o uso de sitagliptina 100mg / dia. Ele entrou em remissão (definida IDAA1C- ≤ 9) oito semanas após o diagnóstico e assim permaneceu até o momento da publicação do caso, 15 meses após o tratamento com sitagliptina. (LIMA-MARTÍNEZ et al 2014)

Recentemente, um ensaio conduzido por Hari Kumar et al randomizou 18 pacientes DM1 recém-diagnosticados (duração média do DM1 de $1,1 \pm 0,4$ meses) em 3 grupos: Grupo 1 (somente Insulina), Grupo 2 (Insulina + Exenatida 5mg SC duas vezes ao dia por um mês seguido de 10mg duas vezes ao dia) e Grupo 3 (Insulina + Sitagliptina 100mg/dia). Após 12 meses, todos os grupos reduziram a necessidade de insulina, porém os pacientes dos grupos 2 e 3 apresentaram diminuição significativamente maior ($p = 0,03$). Dois pacientes no grupo exenatida e 1 no grupo da sitagliptina ficaram livres de insulina. Em relação à preservação das células β (mensurado pela diferença no nível de peptídeo C estimulado entre o início e o final do estudo), o grupo 2 teve o maior percentual de preservação, porém sem significância estatística ($p = 0,853$). O período livre de insulina nesses três pacientes pode ser explicado pela fase de lua de mel, com os incretinomiméticos tendo um papel na determinação ou no prolongamento dessa fase, quer seja por mecanismos imunológicos ou não. (KUMAR KH, SHAIKH A, PRUSTY P. 2013)

Em 2014, Yunjuan Zhao et al avaliaram o uso de sitagliptina 100mg / dia em pacientes com diagnóstico recente (3 anos ou menos) de LADA e nível de peptídeo C de jejum (FCP) \geq a 200pmol / L ou peptídeo C 2h pós-prandial (CP) \geq 400pmol / L. Trinta pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para insulina com ou sem sitagliptina 100 mg por dia por 12 meses. No grupo sitagliptina, ao final de 12 meses, os níveis de CP foram maiores, e os níveis de FCP, CP e a variação do peptídeo C (CP-FCP) não diferiram em relação à linha de base ($p = 0,05$), enquanto reduziram significativamente no grupo insulina, esses níveis diminuiram significativamente ($p = 0,05$). Não houve diferença entre os grupos nos títulos de GADA após 12 meses de tratamento, bem como na dosagem de insulina, GJ, glicose 2horas pós-prandial, nem nos níveis de HbA1c no início e após 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento (ZHAO Y, et al 2014).

Outro trial com duração de 2 anos avaliou os níveis de peptídeo C em pacientes LADA tratados com Linagliptina versus Glimpirida. A linagliptina preservou a função das células β durante o período. Os níveis de peptídeo C em jejum aumentaram a partir das semanas 28, 52 e 104 em pacientes tratados com linagliptina, mas diminuíram em pacientes tratados com glimepirida. A média de HbA1c diminuiu de forma semelhante em ambos os grupos (JOHANSEN O et al 2012). Nesses estudos, manteve-se o controle glicêmico semelhante entre os grupos tratados ou não com iDPPP4, sugerindo que a redução da glicotoxicidade não teve papel na possível preservação das células β .

Esses resultados sugerem que o iDPP-4 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.

1.3 Uso da tecnologia da informação na área da saúde e na pesquisa clínica

Os avanços na tecnologia da informação têm ajudado a melhorar o cuidado médico de várias maneiras nos últimos anos. As inovações em saúde digital revolucionaram a prestação de serviços de saúde com soluções que vão desde serviços de telemedicina até software de registro médico eletrônico.

Um número crescente de pacientes, assim como da equipe de profissionais de saúde multidisciplinar, tem utilizado os aplicativos móveis (APP) como forma de auxiliar no manejo terapêutico do DM1. (CHOMUTARE T et al 2011; ARNHOLD M, QUADE M, KIRCH W, 2014;) Entre as ferramentas, estão recursos para rastrear glicemia, calorias da dieta, peso corporal, bem como lembretes para a ingestão de medicamentos ou para realização de consultas (RAO A, et al 2010; CHOMUTARE T et al 2011; TRAN J, TRAN R, WHITE JR. 2012)

Fortes evidências sugerem que o uso de APPs incentiva a adesão à terapia, melhora o controle glicêmico e, conseqüentemente, previne ou retarda o início de complicações associadas ao DM, com melhora na qualidade de vida dos pacientes (LIANG X, et al 2011; GOYAL S, CAFAZZO J. 2013; SCHEIBE M, et al 2015)

Uma recente revisão sistemática que incluiu 12 estudos (974 participantes) mostrou que o uso de intervenções baseadas em aplicativos móveis foi associado a uma redução significativa

de HbA1c (MD 0,48%, IC 95% 0,19% -0,78%) sem excesso de eventos adversos. (WU, YUAN et al. 2017) Da mesma forma, outra revisão sistemática também indicou que intervenções baseadas em telefones celulares são promissoras em DM1 (RUSSELL-MINDA E et al, 2009).

Atualmente, grande parte das ferramentas desenvolvidas para a área de saúde (*mHealth*) são direcionados a serviços de suporte comportamental e a coleta de dados rotineiros. (JOSEPH A CAFAZZO et al, 2012; HARVEEN KAUR UBHI, et al 2015; WAEL KHAZEN, et al. 2020) O objetivo final do uso dessa tecnologia para doenças crônicas costuma ser, em grande parte, promover a participação regular dos pacientes nas atividades de autocuidado. (KAYYALI R et al. 2017).

Deve-se ressaltar, no entanto, o progressivo uso de ferramentas de internet na realização de pesquisas clínicas. (RIPER H et al. 2008; LYTLE LS et al. 2014; FERNANDEZ et al. 2015; OLIVEIRA RM, 2016) Entre as razões para este aumento estão a redução de custos, o maior alcance de grupos isolados, incluindo os portadores de doenças raras, o aumento da comodidade para os usuários, a necessidade de controle por parte do prestador de saúde sobre a intervenção, além de motivos inerentes à própria pesquisa. (GRIFFITHS F et al. 2006) A Internet permite uma comunicação rápida, assim as intervenções terapêuticas a serem realizadas podem ser informadas a qualquer momento e em qualquer lugar com acesso à Internet. (GRIFFITHS F et al, 2006)

Nesse contexto, o Institute of Medicine recomendou a criação de sistemas de alta qualidade para coleta de dados dos pacientes como uma forma não só de reduzir os custos como também melhorar a qualidade dos cuidados de saúde. Essa recomendação, juntamente com a lei de Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH), aumentaram a adoção de sistemas de registro eletrônico de saúde nos Estados Unidos de 20,8% em 2004 para 85,9% em 2017. (Institute of Medicine, 2013; Health IT. 2017)

Estudos têm defendido a utilização de tecnologia de informação como um modo potencialmente apropriado para a realização de intervenções estruturadas baseadas em evidência científica. (WINZELBERG AJ, et al. 1998 ; WINZELBERG AJ, et al 2000; ZABINSKI MF, et al 2001; ZABINSKI MF, et al 2001) Greist JH e colaboradores, ao avaliar intervenções realizadas por meio de tecnologia da informação no tratamento da depressão, afirmaram que as ferramentas de informação utilizadas na sua pesquisa mostram-se superior aos psicólogos profissionais na realização das ações padronizadas do estudo. (GREIST JH, et al. 2000)

Vale pontuar, todavia, que grande parte das pesquisas que incluíram a tecnologia de informação nos métodos da pesquisa utilizaram-na apenas como forma de levar a intervenção, geralmente de caráter comportamental, até o paciente, e os métodos convencionais face a face prevaleceram nas outras fases. (RITTERBAND L, et al 2003; PAUL J, SEIB R, PRESCOTT T. 2005).

Importante exemplo é o consórcio de estudos EARLY, que visa o controle de peso em adultos jovens. Esse consórcio incluiu 7 estudos, todos tendo em comum o uso de mídias e tecnologias de informação para a realização das intervenções terapêuticas do estudo. (LYTLE LS et al. 2014). No entanto, dos 7 estudos, apenas o eMoms, que tinha como público alvo gestantes e mulheres no período pós-parto, utilizou a tecnologia digital para a realização da maioria dos procedimentos de estudo, desde a inclusão de pacientes, passando pela intervenção propriamente dita até o relatório de eventos adversos. (FERNANDEZ et al. 2015) Um outro exemplo de estudo conduzido inteiramente pela internet, foi o “*Web-based self-help for problem drinkers: a pragmatic randomized trial*” um estudo de intervenção web para alcoolistas. Todos os procedimentos do estudo, com exceção do envio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), realizado pelo correio, foi feito pela internet. (RIPER H et al. 2008)

Recentemente, um estudo realizado com 398 enfermeiros e estudantes de enfermagem identificou que a maioria dos participantes acreditava que a utilização de dispositivos móveis nas ações de enfermagem poderia aumentar a confiança do paciente nos profissionais, sem causar prejuízo na qualidade do atendimento. (JOHANSSON P et al, 2014). Sob outra perspectiva, Oliveira RM e colaboradores defenderam que esse aumento de confiança que o uso da tecnologia da informação traz para os pacientes poderia se estender também aos participantes de pesquisas clínicas em relação aos pesquisadores. (OLIVEIRA RM, 2016)

Nos últimos anos, o progressivo desenvolvimento da tecnologia da informação, tem tornado possível transformar ensaios clínicos tradicionais em “ensaios inteligentes” com a adição de aplicativos mHealth. Atualmente, estão disponíveis ferramentas desenvolvidas pela Apple e pelo Google, por exemplo, que podem ser utilizadas pelos pesquisadores para criar aplicativos específicos para seus ensaios clínicos. 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) Apesar disso, o papel das tecnologias mHealth desenvolvidas para apoiar os ensaios clínicos per se, ainda precisa ser mais bem avaliado. (KAKKAR A. et al, 2018)

Integralizamos esses conceitos e vislumbramos que o desenvolvimento de um aplicativo fácil e intuitivo, capaz de unificar o acompanhamento dos pacientes, de promover a padronização da conduta médica a distância e de registrar, remota e automaticamente, os dados da pesquisa clínica poderia ser uma solução viável para alavancar a pesquisa em DM1 pré-sintomático nos países em desenvolvimento.

Dada a crescente relevância dos aplicativos móveis, pesquisadores desenvolveram e avaliaram formalmente aplicativos elaborados tanto para fornecerem suporte para a realização de trials clínicos (STEPHANI V, 2016; ANGUERA JA, 2016; VOLKOVA et al, 2016) como para auxiliar na assistência das mais diversas áreas da saúde, como transtornos alimentares (A.S. JUARASCIO et al., 2015) câncer (CRUZ et al, 2021), esquizofrenia (GRANHOLM E. et al, 2011) e DM1 (CAFAZZO et al, 2012).

Porém, no melhor do nosso conhecimento, o PRE1BRAZIL é o primeiro aplicativo desenvolvido e validado para ser utilizado em uma pesquisa clínica multicêntrica em pacientes portadores de DM1 estágio 2. Ele foi desenvolvido para ser um APP WEB de manejo simplificado e intuitivo, capaz de ser acessado de computadores ou dispositivos móveis, sem a necessidade de fazer download de aplicativos

Aqui, os usuários-alvo são endocrinologistas que queiram fazer parte do grupo de pesquisadores do estudo homônimo **PRE1BRAZIL**, que visa avaliar o uso de IDDP4 em pacientes **BRA**sileiros portadores de DM1 **PRÉ**-clínico.

Esperamos, assim, que o PRE1BRAZIL seja capaz não somente de aumentar o recrutamento de pacientes, como também aproximar os médicos acostumados somente a prática de consultório à pesquisa clínica.

2 JUSTIFICATIVA

O DM1 é uma doença crônica, com incidência progressiva, associada a redução na expectativa de vida e a aumento das taxas de hospitalização. Sabe-se que o diagnóstico e o acompanhamento clínico nas fases pré-sintomáticas do DM1 associam-se à redução da incidência de complicações secundárias à doença.

Os atuais conhecimentos sobre a base celular e molecular da progressão imunomediada do DM1 tornaram-na uma doença de evolução previsível. No entanto, essa percepção ainda não se refletiu em estratégias de intervenção seguras e eficazes capazes de evitar ou retardar a sua progressão. (ANETTE-G. ZIEGLER, et al. 2016). Dificuldades na realização de estudos de intervenção nos estágios 1 e 2 da doença, seja pelo subdiagnóstico, seja pelos altos custos associados, tem atrasado esse progresso. E o conhecimento sobre a fase pré-sintomática permanece escasso, principalmente em situações de vida real (MELANIE HEINRICH et al, 2018).

A utilização de tecnologia da informação para realização de pesquisas clínicas na área da saúde é uma forma de promover um alcance substancialmente maior, levando a um aumento de randomização com redução de tempo e custos.

O presente estudo, ao mostrar o desenvolvimento de um aplicativo capaz de facilitar a realização da pesquisa clínica com IDDP-4 em pacientes portadores de DM1 estágio 2 do pode ajudar a trazer grandes avanços no campo de pesquisa de prevenção secundária da DM1, reduzindo, assim, o impacto da doença a longo prazo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Desenvolver e validar um aplicativo móvel capaz de potencializar, acelerar e facilitar a realização de pesquisa clínica na área do DM1 pré-sintomático.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o planejamento e a concepção do APP PRE1BRAZIL, um aplicativo móvel a ser utilizado por médicos como ferramenta de apoio clínico e de pesquisa em um estudo de intervenção com iDPP-4 em pacientes com diabetes tipo 1 estágio 2.
- Descrever os métodos de validação do APP;
- Descrever os métodos da pesquisa clínica com IDDP-4 em pacientes portadores de DM1 estágio 2.

4 MÉTODOS

Trata-se de pesquisa aplicada para o desenvolvimento tecnológico de um aplicativo a ser utilizado como ferramenta para realização de uma pesquisa clínica informatizada em portadores de DM1 estágio 2.

4.1 Desenvolvimento do aplicativo PRE1BRAZIL

4.1.1) Planejamento do APP:

O primeiro passo foi fazer 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, e de que forma a uso de tecnologia da informação poderia ajudar. Os dados, previamente descritos na introdução, foram então compilados e discutidos tanto com experts nacionais na área de diabetologia e pesquisa clínica como com os usuários finais. Optou-se por uma abordagem de desenvolvimento de aplicação centrada no médico endocrinologista, o nosso público-alvo.

O desenho preliminar do aplicativo foi feito a partir dos resultados dessas conferências. Nessa etapa, definiu-se as características do APP e os recursos a serem inseridos considerando-se, principalmente, o protocolo de pesquisa do ensaio randomizado homônimo, além da facilidade de uso e a otimização do tempo dos pesquisadores que participarão da pesquisa clínica. Para tanto, concluiu-se que ele deveria conter as seguintes funções primordiais: entrada manual de dados guiada por perguntas objetivas, que incluiriam os exames necessários para avaliar os critérios de inclusão e exclusão; módulo para anamnese, incluindo recordatório de eventos adversos, e exame físico; algoritmo capaz de validar os critérios de inclusão e exclusão do estudo clínico, bem como de randomizar automaticamente os participantes da pesquisa. Nesta etapa de planejamento, definiu-se também que o PRE1BRAZIL deveria ter as funções integradas de armazenamento local no banco de dados nativo do APP e geração automática do banco de dados passível de visualização e análise pelos médicos pesquisadores principais. A segurança dos dados foi requisito primordial.

Os requerimentos não funcionais foram então apresentados (apêndice A) a um desenvolvedor web para que esse desse início ao processo de desenvolvimento do APP

(requisitos funcionais). Durante esse estágio de design e implementação, foram realizadas diversas reuniões, tantos com o grupo de especialistas e usuários finais quanto com o programador para realização dos ajustes necessários em termos de usabilidade e experiência do usuário.

4.1.2) Concepção do APP:

A concepção deste aplicativo dividiu-se em dois módulos:

- 1- **O 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;
- 2- **O Painel de Controle Web**, onde todos os dados dos pacientes serão exibidos para consulta e exportados para planilha. Ambos são compostos por três partes distintas:
 - a. **FrontEnd**: É o aplicativo propriamente dito. Lida com os requisitos não funcionais, isto é, os requisitos que são projetados com base nos requisitos funcionais para ajudar o usuário a interagir com o sistema. (IMRUL SOYEB, MOUDUD AHAMED 2019). É acessado por meio de um link através da abordagem *Single Page Application* (SPA) e exibido nos dispositivos pessoais que tenham acesso à internet, tais como celulares, tablets e navegadores da web. A SPA é uma aplicação com um único ponto de entrada que tem a capacidade de manipular outras partes do sistema por meio do *framework JavaScript* (JS), uma linguagem de programação usada para desenvolver ambientes web e manipular o conteúdo da aplicação dinamicamente. É uma das ferramentas mais importantes no desenvolvimento *web*. Os *Frameworks* são ferramentas que oferecem soluções para problemas encontrados em um ambiente de desenvolvimento, como estratégias de roteamento, compilação e gerenciamento de estados, além de estruturar e gerar arquivos e configurações do projeto. (ADEMIR JÚNIOR, 2021)

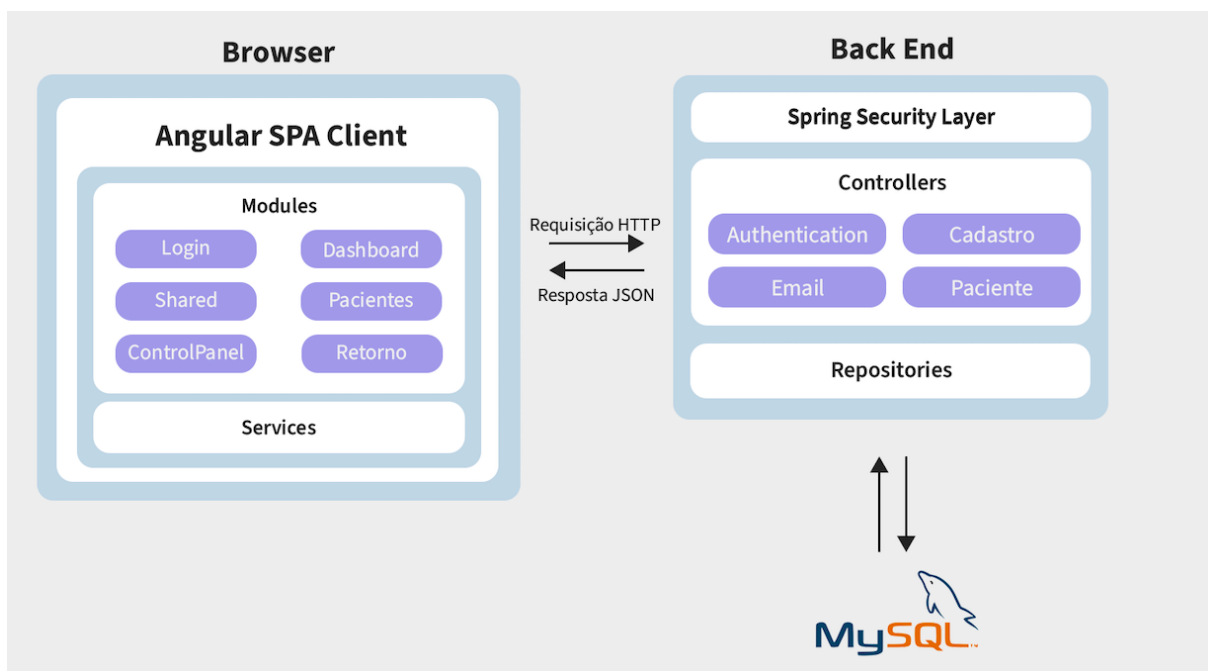
Para adicionar estilo aos elementos dentro do APP e torná-lo responsivo, isto é, capaz de se adaptar a vários tamanhos de tela,

foram utilizados o *Angular*, o *HyperText Markup Language* (HTML) e o *Cascading Style Sheets* (CSS). O *Angular* foi desenvolvido pela Google entre 2010 e 2011, e é um dos principais *frameworks JavaScript* disponíveis. É uma plataforma de desenvolvimento para criação de SPA de maneira eficiente e sofisticada, sendo recomendado para aplicações que buscam alto desempenho. (BLACKWOOD, RAMBEAU, 2020). O HTML e o CSS são tecnologias relativamente simples e servem, sobretudo, para construir o conteúdo estático da aplicação. O HTML é a linguagem padrão para navegadores da web; emprega elementos de marcação para anotar textos e imagens e é responsável pela estrutura de uma aplicação *web* e pela gerência de dependências da aplicação. O CSS é usado para descrever a apresentação dos elementos anotados em HTML, definindo aparências e posições. (ADEMIR JÚNIOR, 2021).

- b. BackEnd: é onde toda a lógica de negócios será tratada, como as conexões de banco de dados e o processamento de dados. As tecnologias utilizadas aqui são a Java e o Spring. Java é uma linguagem de programação originalmente criada pela Sun Microsystems. Ela apresenta diversos benefícios, como modelo de programação orientado a objetos, gerenciamento automático de memória e portabilidade compatíveis com várias plataformas. Além disso, oferece acesso à rica coleção de *Application Programming Interface* (APIs) Java disponíveis para acessar banco de dados, servidores de diretório, recursos de rede e assim por diante. (BOTEGA MB et al 2005. O Spring é um framework responsável pela segurança do sistema e por exportar, através de APIs, os endpoints que o FrontEnd usará para fazer solicitações de envio e recuperação de dados do banco de dados. O Spring traz diversos benefícios às aplicações, promovendo melhora de performance em tempo de runtime e aumento de produtividade no desenvolvimento das aplicações. (SCHITTINI 2011)
- c. Banco de Dados: irá armazenar os dados enviados pelo FrontEnd e processados pelo BackEnd em um ambiente seguro com uma

estrutura compreensível apenas pelo BackEnd. Este banco de dados será compartilhado por ambos os sistemas: O Questionário Web e o Painel de Controle Web. A figura 5 resume a arquitetura deste APP.

Figura 5: Arquitetura do APP PRE1BRAZIL



Fonte: elaborado pela autora.

Nota: À esquerda, está a descrição arquitetural do aplicativo que será executado no navegador do dispositivo móvel do usuário, incluindo os módulos identificados no estudo de avaliação de necessidades; desenvolvido em Angular 12 com HTML e SCSS. O armazenamento local de informações retém apenas o nome completo do usuário, um token JWT (JSON Web Token) de autenticação, que é utilizado para garantir que a transação solicitada ao BackEnd seja feita pelo usuário autenticado, e seu endereço de e-mail. À direita, está a descrição arquitetural do BackEnd, sistema responsável por receber e tratar as informações, bem como armazená-las ou recuperá-las do banco de dados (MySQL) através de uma Application Programming Interface (API) Rest (Representational State Transfer). A troca de dados entre as duas partes envolvidas (aplicativo móvel e BackEnd) é feita através de requisições via protocolo HTTP e os dados são transmitidos e recebidos em formato JSON (JavaScript Object Notation).

4.1.3) Implementação de Testes:

Quando um sistema é implementado e alguma função específica é testada, a atividade é chamada de implementação de teste (IMRUL SOYEB, MOUDUD AHAMED 2019). Testamos nosso sistema várias vezes. Enumeraremos abaixo as principais instâncias avaliadas:

1. Teste do login e da página inicial após login;
3. Teste do envio e impressão do TCLE através do e-mail do pesquisador;
5. Teste do algoritmo dos critérios de inclusão e exclusão através de dados fictícios de pacientes que preenchiam ou não tais critérios;
6. Teste do algoritmo de randomização para grupo controle ou tratamento baseado no tempo de doença através de dados fictícios de pacientes com tempo de diagnóstico semelhante;
7. Teste da tela de retorno de paciente;
8. Teste dos informes dos exames a serem solicitados em retornos trimestrais e semestrais;
9. Avaliação da gravação e exportação automática dos dados para o banco de dados;
10. Configurações testadas.

4.1.4) Validação do APP:

Após o término do desenvolvimento do aplicativo e da implementação de testes, o PRE1BRAZIL foi submetido ao processo de validação através da avaliação de usabilidade e de objetivos do APP. A avaliação foi feita por um corpo de jurados composto por 10 juízes especialistas e 10 usuários alvo. Em um estudo de usabilidade, sabe-se que 4 a 5 avaliadores são suficientes para identificar 80% dos problemas de usabilidade, enquanto 15 participantes são capazes de identificar, virtualmente, todos os problemas de usabilidade. (VIRZI RA. 1992; NIELSEN J, LANDAUER TK, 1993; NIELSON J. 2000)

A avaliação foi realizada através de um questionário estruturado (APÊNDICE B) criado pelos pesquisadores e entregue no momento da avaliação do aplicativo. Tanto os juízes quanto os usuários alvo foram selecionados mediante a técnica de amostragem por referência em cadeia (*chain-referral ou snowball sampling*). Um tipo de amostragem não probabilística que possibilita a criação de uma rede de especialistas em um determinado assunto através da escolha dos participantes por indicação. (VINUTO J. 2014)

Utilizamos os critérios de Fehring adaptados a esse estudo para definir quando um médico era elegível como juiz especialista (JE), mantendo a pontuação mínima necessária de 5 pontos.(FEHRING RJ.1987). Os critérios de pontuação adaptados foram: mestre em

endocrinologia e metabologia (2 pontos); dissertação de mestrado na área DM1 (1 ponto); doutor em endocrinologia e metabologia (2 pontos); atuação prévia em pesquisa clínica (3 pontos); atuação prévia em pesquisa clínica na área de diabetes (3 pontos); publicação de estudos em DM1 (2 pontos); experiência clínica em DM1 igual ou superior a 1 ano (1 ponto). (Tabela 2)

Tabela 2: Critérios de Fehring adaptado

<i>Fehring criteria (1994)</i>	Score	Critérios Adaptados	Pontuação
<i>Master's degree in nursing</i>	4	Mestrado em endocrinologia e Metabologia	2
<i>Master's degree in nursing: dissertation with supplementary material content relevant in the area</i>	1	Dissertação de mestrado na área de DM1	1
<i>Research (published articles in the area of diagnostics)</i>	2	Experiência prévia em pesquisa clínica	3
<i>Article published in the area of diagnostics in a reference journal</i>	2	Publicação de estudos em DM1	2
<i>Doctorate in diagnostics</i>	2	Doutorado em endocrinologia e metabologia	2
<i>Clinical practice of at least 1 year in the field of clinical nursing</i>	1	Experiência de pelo menos 1 ano no cuidado de pacientes com DM1	1
<i>Certified in clinical medicine with proven clinical experience</i>	2	Experiência prévia em pesquisa clínica na área de DM	3
Maximum Score	14	Pontuação Máxima	14

Fonte: Adaptado de: FEHRING RJ.1987; elaborado pela autora.

O questionário de validação continha perguntas fechadas classificadas em uma escala do tipo *Likert*. Essa escala determina a concordância favorável ou não dos entrevistados diante das assertivas apresentadas. Foram atribuídos os seguintes valores numéricos às repostas: 1- Concordo Fortemente; 2-Concordo; 3- Concordo Parcialmente; 4-Discordo; 5- Discordo Fortemente. Enquanto os valores 1 e 2 indicavam alta aceitabilidade, os valores 4 e 5 indicavam média e baixa aceitabilidade. Solicitamos aos participantes que nos fornecesse comentários e sugestões para os quesitos pontuados como 4 e 5

Enviamos, por e-mail, o link do APP, uma breve explicação sobre os objetivos do APP, dados de 2 pacientes fictícios e o questionário de validação do APP. Os participantes foram orientados a somente preencher o questionário após fazer o cadastro e inserir os dados dos

pacientes no APP. Cada jurado recebeu dados de 1 paciente elegível e de um paciente inelegível, totalizando 20 pacientes fictícios (ambos os grupos receberam os mesmos pacientes). Para testar diferentes algoritmos do APP, utilizamos motivos distintos para tornar cada um dos 10 pacientes inelegíveis (valores de glicemia, função renal, idade, lactante, entre outros).

O questionário foi dividido em duas sessões. A primeira sessão, de avaliação demográfica do corpo de juízes, incluiu 6 itens: idade, sexo, maior grau de formação acadêmica, tempo de atuação em endocrinologia, atuação prévia como médico pesquisador, atuação prévia como médico pesquisador na área de endocrinologia, familiaridade com uso de APP desenvolvidos para área da saúde, atendimento prévio de algum paciente portador de DM1 estágio 1 ou 2.

A segunda sessão, de avaliação do aplicativo propriamente dita, foi subdividida em 2 blocos. Bloco 1: Avaliação de funcionalidade e usabilidade através de perguntas referentes ao funcionamento do software. Bloco 2: Avaliação de utilidade e eficiência mediante questões abrangendo os objetivos e propósitos a serem atingidas com a utilização da tecnologia. (Apêndice B)

Revisamos diversos artigos publicados sobre aplicativos mHealth. (ZHOU L, DEALMEIDA D, PARMANTO B 2019; CRUZ et al 2021; ZHOU L et al 2019; A.S. JUARASCIO et al 2015) e optamos por desenvolvemos nosso questionário de validação do APP através da adaptação dos questionários PSSUQ (Post-Study System Usability Questionnaire) e MAUQ (mHealth APP Usability Questionnaire) ao nosso estudo. (LEWIS JR. 1995; ZHOU L et al 2019).

O MAUQ é um questionário de usabilidade de aplicativo mHealth altamente confiável recentemente desenvolvido por ZHOU L e colaboradores (ZHOU L et al 2019). Eles explanam que, ao projetamos um questionário de usabilidade de aplicativo mHealth baseado no usuário, é preciso considerar o tipo de usuários (prestador ou usuário de saúde) e a natureza de interação do APP (interativos ou autônomos). Assim, na criação do nosso questionário, levamos em conta que o PRE1BRAZIL é um APP autônomo, isso é capaz de coletar e armazenar dados , e de gerar lembretes e informações a partir dos dados coletados, mas que não permite comunicação e interação direta entre os pesquisadores principais e o público-alvo, que tem o prestador de saúde como usuário.

4.2 Desenho do estudo clínico PRE1BRAZIL

O APP PRE1Brazil foi desenvolvido para apoiar um estudo clínico randomizado (ECR), longitudinal, multicêntrico, aberto de intervenção clínica com iDDP4 em pacientes com DM1 em estágio 2. Nesse estudo, será avaliado se o iDDP4 alogliptina é capaz de reduzir a taxa de progressão para o estágio 3 em pacientes portadores de DM1 no estágio 2.

Além do desfecho primário, os seguintes desfechos intermediários serão avaliados:

-Função residual das Células Beta, medida através do valor de peptídio C, em ambos os grupos;

-Comparar a variação da GJ no período

-Comparar a variação da HbA1c no período

- Comparar a variação glicêmica no TOTG n período

-Comparar o controle glicêmico e as doses diárias de insulina (unidades/quilo/dia) entre os pacientes que evoluírem para DM1 estágio 3 em ambos os grupos;

-Comparar a ocorrência de cetoacidose diabética em ambos os grupos.

Os pacientes serão randomizados em dois grupos: 1-Grupo Tratamento (alogliptina 25mg / dia + avaliação clínica e laboratorial trimestral) ou 2- Grupo Controle (somente avaliação clínica e laboratorial trimestral) e serão acompanhados por 2 anos.

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.

4.2.1 População do estudo:

Pretendemos alocar pacientes portadores de DM1 fase assintomática de todas as cinco regiões geográficas brasileiras (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste).

Critérios de Inclusão:

- Ambos os sexos.

-Idade entre 18 e 35 anos

- 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%)

Critérios de Exclusão:

- Grávidas ou lactantes;
- Portadores de doença renal crônica (depuração $<60 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$);
- Uso de corticoides
- Uso de terapia para DM.

4.3 Análise dos resultados e estatística

Os dados obtidos foram compilados no software estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). O índice de validação de conteúdo (IVC) foi utilizado para determinar a pertinência de cada item abordado no instrumento de validação. O IVC mede a proporção de juízes que concordam com o item, o que corresponde a uma pontuação de 1 ou 2 na escala Likert. Os coeficientes inferiores a 0,2 foram considerados ruins, entre 0,2 e 0,4 razoáveis, entre 0,4 e 0,6 moderados, entre 0,6 e 0,8 bons e acima de 0,8 excelentes. (122) O IVC foi calculado tanto para cada item avaliado quanto para o instrumento como um todo. O teste ANOVA foi realizado para verificar se as respostas do público-alvo e dos juízes especialistas provinham de médias iguais.

4.4 Aspectos éticos

Foi obtida aprovação para a revisão desses estudos pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (número do parecer: 4.159.783) e os pesquisadores assumiram perante o mesmo o compromisso de seguir fielmente os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.5 Conflitos de interesse

Não existem conflitos de interesse envolvidos neste estudo.

5. RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DO APLICATIVO

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. Para futuros acessos, será necessário apenas o CRM e o CPF. (figura 6). Após cadastro, o médico deverá assinalar um termo afirmando que todas as informações cadastradas são verdadeiras. (figura 7).

Figura 6: Página inicial do APP e do primeiro cadastro médico respectivamente.

A imagem mostra duas telas do aplicativo PRE1BRAZIL. A tela da esquerda é a página de login, com o logo 'PRE1BRAZIL' no topo. Abaixo do logo, há campos de entrada para 'CRM' e 'UF' (com uma seta para baixo), e um campo maior para 'CPF'. Um botão azul arredondado com o texto 'Acessar' está abaixo dos campos. Abaixo do botão, o texto 'Ou' é exibido, seguido por 'Não tem login? [Cadastre-se](#)'. A tela da direita é a página de cadastro, com o título 'Cadastro' no topo. Abaixo do título, há campos de entrada para 'Nome Completo *', 'E-mail *', 'CPF *', 'CRM *' e 'UF *' (com uma seta para baixo). Um botão azul arredondado com o texto 'Cadastrar' e um botão branco arredondado com o texto 'Cancelar' em vermelho estão na base da tela.

Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Figura 7: Tela de confirmação de veracidade dos dados inseridos pelo médico.



Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Uma vez logado, há 3 opções: registrar um novo paciente, retorno de paciente ou nova via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Figura 6). 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 120 min no TOTG; A1C (HPLC ou imunoturbidimetria); perfil lipídico; níveis de peptídeo C em jejum e pós 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 8). Na presença de um dos autoanticorpos de ilhotas positivo, não é necessário que todos tenham sido testados. (Figura 8)

Figura 8: 1- Página após o login médico; 2- Critérios de inclusão; 3- Exames necessários para cadastro de novo paciente

The figure consists of three screenshots of a medical application interface. The first screenshot shows the user profile of Dr(a). João Francisco, with options to register a patient, return a patient, or view a receipt. The second screenshot displays the inclusion criteria for the study, including age, diabetes type, and autoantibody status. The third screenshot lists the necessary exams for patient registration, such as fasting glucose, HbA1c, and various autoantibodies.

Dr(a). João Francisco
CRM 123123-CE (jaquepenaforte@yahoo.com)

O que você deseja fazer?

- Cadastrar Paciente
- Retorno de Paciente
- 2a via do termo

Critérios de Inclusão

- Idade entre 18-35 anos
- Pré-diabetes Tipo 1 (Independente do tempo de Diagnóstico)
- Pelo menos 1 Autoanticorpo Positivo (Anti-Insulina, Anti-Ilhota, Anti-GAD, AntiTransportador de Zinco 8, Anti-IA2)
- Pacientes Gestantes, Lactantes, em uso de AntiDiabéticos ou Corticoterapia Crônica e portadores de Insuficiência Renal Crônica (Clearance Creatinina <60mg/dL) não podem participar do Estudo.

Voltar Avançar

Exames Necessários

Para que seja efetuado o cadastro do novo paciente serão necessários:

- Glicemia de Jejum
- A1C (HPLC ou imunoturbidimetria)
- Teste oral de tolerância a glicose (TOTG)
- Dosagem de auto-anticorpos
 - Anti-GAD
 - Anti-ilhota pancreática
 - Anti-insulina
 - Anti-Transportador de Zinco 8A

(Na presença de um deles positivo, não é necessário que todos tenham sido testados)

- Insulina Basal
- Creatinina
- Perfil Lipídico
- HOMA-IR
- 25-OHVitD
- Peptídeo-C Basal e Estimulado (2h no TOTG)
- TSH
- AntiTPO

Voltar Avançar

Clicando em avançar, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será enviado ao e-mail cadastro pelo médico para ser impresso e explicado ao paciente. Somente após assinatura do TCLE, será dado início ao cadastro do paciente. (figura 9)

Figura 9: Envio do TCLE para o e-mail do médico pesquisador.

Apresentar TCLE

TCLE foi enviado ao e-mail cadastrado. Após explicá-lo ao paciente, caso o paciente concorde em participar do estudo, solicitar a assinatura do mesmo. Lembre-se de checar também no SPAM.

Paciente não concordou

Paciente assinou o TCLE

Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Um formulário de dados demográficos do paciente será aberto, incluindo nome, data de nascimento e sexo. Para pacientes do sexo feminino, haverá as seguintes abas adicionais: se está gestante, amamentando ou pretende gestar nos próximos 2 anos. (figura 10)

Figura 10: Dados demográficos para pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente.

<p>Nome *</p> <p>JOÃO MARIA</p>	<p>Nome *</p> <p>MARIA MARIA</p>
<p>CPF *</p> <p>111.111.111-12</p>	<p>CPF *</p> <p>111.111.111-11</p>
<p>Data de Nascimento *</p> <p>01/01/2001</p>	<p>Data de Nascimento *</p> <p>01/01/2001</p>
<p>Sexo *</p> <p><input checked="" type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino</p>	<p>Sexo *</p> <p><input type="radio"/> Masculino <input checked="" type="radio"/> Feminino</p>
<p>Usa insulina ou qualquer outro antidiabético?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Gestante?</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>Usa corticóide?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Amamentando?</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>Presença de Doença Renal Crônica (Clearance Creatinina <60mg/dL CKD-EPI)?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Deseja gestar nos próximos 2 anos?</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>Voltar Avançar</p>	

Fonte: Web Aplicativo PREIBRAZIL.com.br

Em seguida, serão solicitados os resultados de todos aqueles exames informados previamente como necessário ao cadastro, além das seguintes questões: o paciente faz uso de corticoide? Drogas antidiabéticas? Se sim, qual? Uso de vitamina D (em caso afirmativo, qual dose? Há quanto tempo? Tem sido utilizada como forma de tratamento para DM1)? Caso seja obtida resposta positiva para algum critério de exclusão, ou se os critérios de inclusão não tiverem sido atendidos, o APP informará que o paciente não é elegível para participar do estudo. Porém, os dados ficarão salvos para fins epidemiológicos. (figura 11)

Figura 11: Mensagem exibida ao médico para o paciente que não cumpriu os critérios necessários para participação no estudo.

A imagem mostra uma interface de usuário de um aplicativo web. No topo, há um formulário com campos de entrada para exames de sangue: Creatinina (mg/dL) *, 25-OHVitD (ng/mL) *, AntiTPO (U/mL) *, Coles, HDL (mg/dL) *, LDL (mg/dL) *, e Triglicérides (mg/dL) *. Cada campo contém o valor '12'. Sobreposto ao formulário, há uma caixa de diálogo branca com o título 'Obrigado pela cooperação!' em azul escuro. Abaixo do título, o texto diz 'Paciente não elegível para participação na pesquisa clínica.' e há um botão arredondado com o texto 'Voltar' em rosa. Na base da tela, há um botão azul escuro com o texto 'Cadastrar Paciente' em branco.

Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Para pacientes elegíveis, o APP solicitará os seguintes dados da anamnese e exame físico do paciente: houve infecção ou qualquer outra intercorrência clínica antes da primeira alteração glicêmica (em caso afirmativo, qual?), peso, estatura; circunferência abdominal; pressão arterial, presença ou não de acantose nigricans.(Figura 12)

Após inserção de todos esses dados, o APP 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”. (Figura 13)

Figura 12: Dados da anamnese e do exame físico dos pacientes aptos a entrarem no estudo clínico.

Paciente está apto a participar da pesquisa!

Dados Complementares

Estatura (cm) *

Peso *

PAs *

PAd *

Circunferência Abdominal (linha média entre arco costal e crista ilíaca antero-su...

Presença de acantose nigricans?

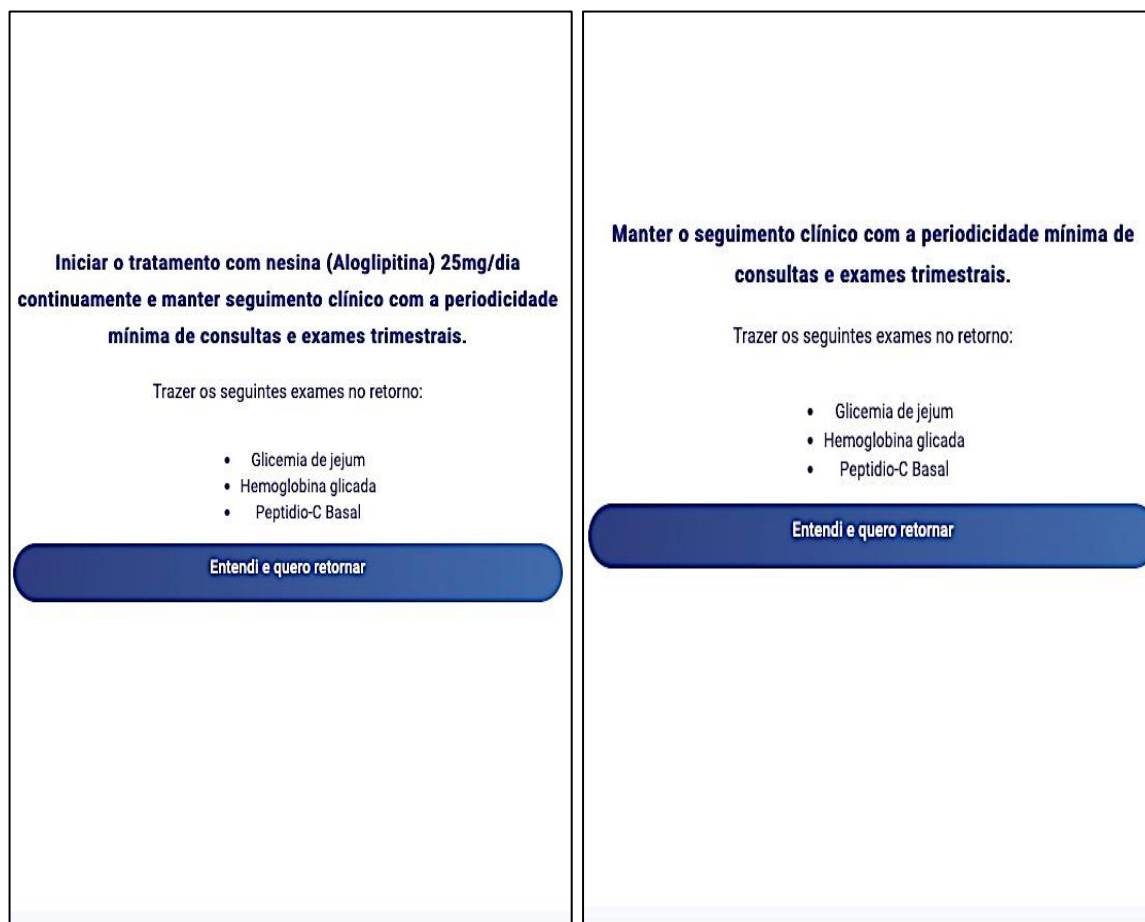
Infecção nos últimos 3 meses?

Intercorrência nos últimos 3 meses:

Finalizar e Randomizar

Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Figura 13: Tela do paciente randomizado para grupo tratamento e controle respectivamente.

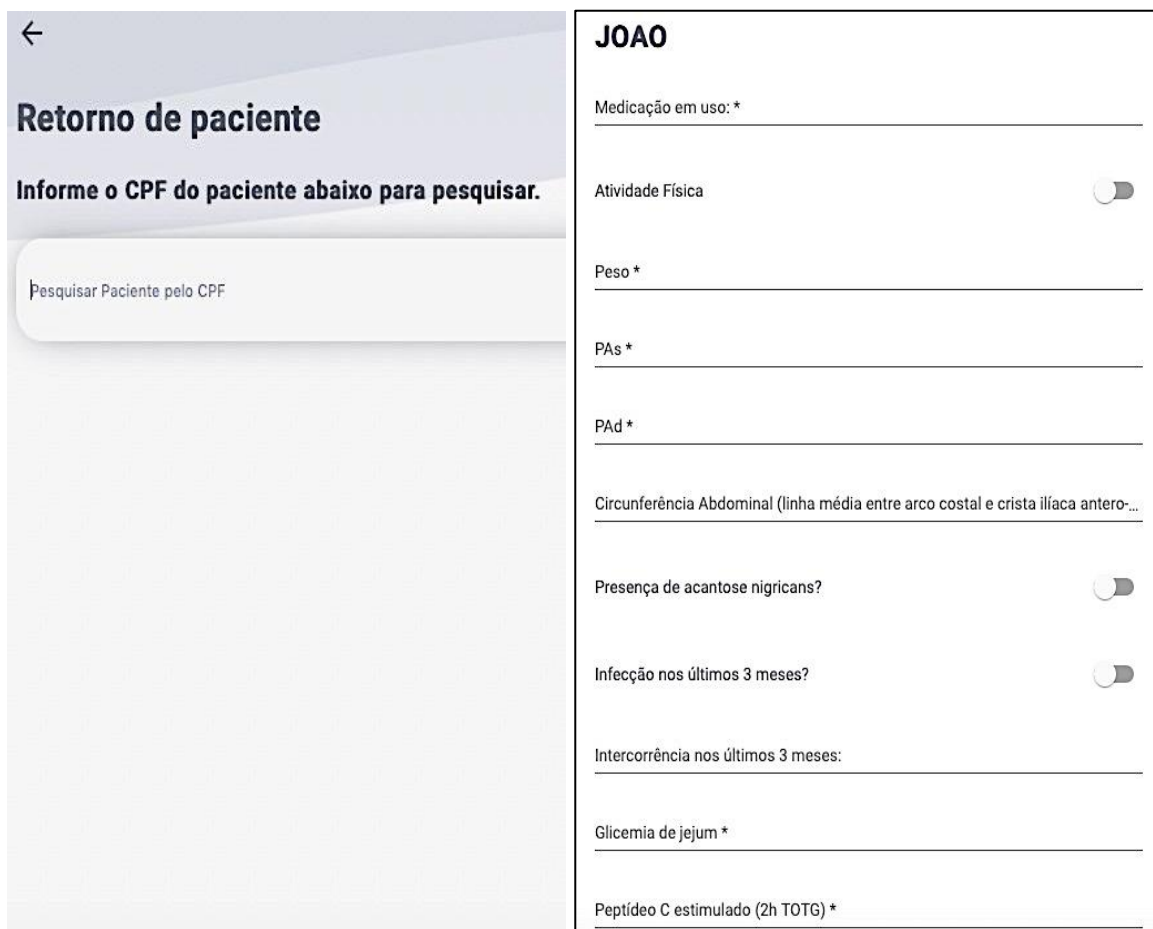


Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Para as consultas de acompanhamento, após acessar o sistema, o médico deverá escolher a opção “Retorno do Paciente” e informar o CPF deste. Aparecerá, então, uma tela para colocar os resultados dos exames solicitados na consulta anterior, bem como para anamnese clínica (informar os medicamentos em uso e se houve quadro infeccioso ou intercorrência clínica desde a última consulta) e exame físico (Figura 14). Após o cadastro do retorno, o APP informará ao médico qual exames solicitar para trazer no próximo retorno trimestral. Em uma consulta será solicitado apenas GJ, HbA1C e PepC Basal, e na outra, ou seja, a cada 6 meses, além desses exames, o APP também solicitará glicemia 2h TOTG, peptídeo C 2h TOTG, TSH e 25 OHvit D. (Figura 15)

Todas as informações serão registradas automaticamente no banco de dados acoplado ao APP. Apenas os pesquisadores principais terão acesso a esses dados até a finalização do estudo. O aplicativo não permitirá aos profissionais modificar dados previamente salvos.

Figura 14: Identificação do paciente e informações a serem preenchidos nas consultas de retorno.



←

Retorno de paciente

Informe o CPF do paciente abaixo para pesquisar.

Pesquisar Paciente pelo CPF

JOAO

Medicação em uso: *

Atividade Física

Peso *

PAs *

PAd *

Circunferência Abdominal (linha média entre arco costal e crista ilíaca antero-...

Presença de acantose nigricans?

Infecção nos últimos 3 meses?

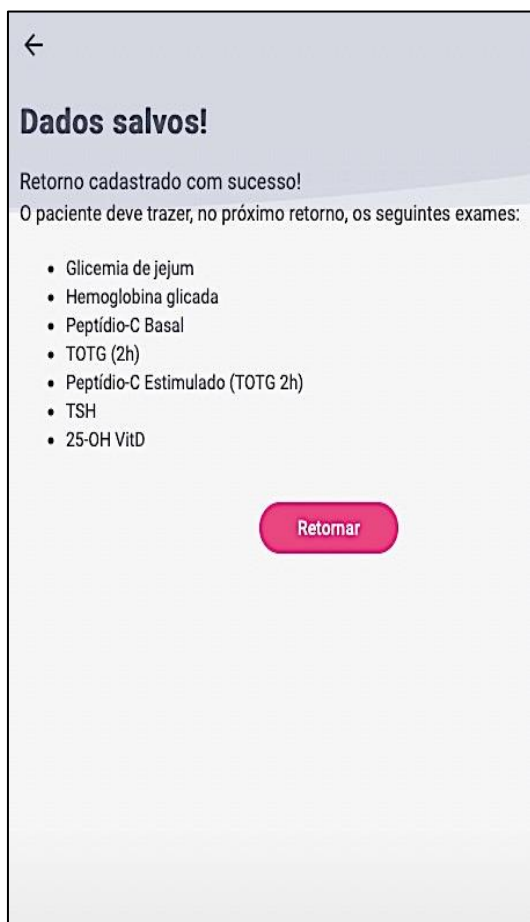
Intercorrência nos últimos 3 meses:

Glicemia de jejum *

Peptídeo C estimulado (2h TOTG) *

Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

Figura 15: Exames a serem solicitados nas consultas trimestrais e semestrais respectivamente.



Fonte: Web Aplicativo PRE1BRAZIL.com.br

5.2 VALIDAÇÃO DO APLICATIVO

5.2.1 - Caracterização e Dados Demográficos do Corpo de Jurados

O painel de juízes especialistas foi composto por 11 mulheres e 1 homem, com média de idade de 42 anos (30–45 anos). A pontuação média de Fehring adaptada foi de 9,8 em um máximo de 14 ponto; dez tinham mestrado e 5 doutorado. O tempo médio de atuação em endocrinologia era de 13 anos, e 11 juízes já tinham atendimento prévio a algum paciente com DM1 estágio 2. Onze juízes tinham experiência anterior como pesquisador, sendo 10 na área de endocrinologia. Apenas 1 não tinha experiência anterior no uso de ferramentas mhealths.

O painel de Usuários Alvo foi composto por 6 mulheres e 2 homens, com média de idade de 36 anos (29–45 anos). O escore médio de Fehring adaptado foi de 1,5 em 14; dois tinham mestrado. O tempo de atuação em endocrinologia era de 6 anos, sendo que 4 médicos já haviam atendido previamente algum paciente com DM1 estágio 2. Um tinha experiência

anterior como pesquisador, e era na área de endocrinologia. Seis tinham experiência anterior no uso de ferramentas mhealths. (Tabela 3)

Tabela 3: Dados demográficos do corpo de jurados do APP PRE1BRAZIL

	Juízes Especialistas (N=12)	Usuários Alvo (N=8)
Idade (Média)	42	36
Gênero Feminino	11	6
Tempo de atuação em endocrinologia (Média em anos)	13,25	6,1
Mestrado	10	2
Doutorado na área de Diabetologia	11	0
Atuação prévia como médico pesquisador	11	1
Atuação prévia como médico pesquisador na área de Endocrinologia e Metabologia	10	1
Uso prévio de APPs desenvolvidos para área da saúde	11	6
Atendimento prévio a algum paciente portador de DM1 estágio 1 ou 2	11	5
Pontuação na classificação de Fehring (Média)	9,8	1,5

Fonte: elaborado pela autora.

5.2.2: Avaliação do Aplicativo

O IVC geral do questionário de validação foi de 0,90, tendo sido semelhante entre o grupo de UA e de JE (P=0,49). Todos os itens individuais do questionário obtiveram coeficientes de IVC superiores a 0,6, sendo que 11 dos 13 itens obtiveram índice acima de 0,8. De todas as respostas, apenas 2,3% foi discordo, tendo sido metade delas no item 2. Houve uma única resposta 5 no questionário. Um juiz do painel de especialistas teve dificuldade em registrar os dados do paciente e respondeu “discordo totalmente” ao item 7. (tabela 4)

Os juízes sugeriram que o aplicativo apresentasse uma lista objetiva com os principais efeitos adversos a serem investigados nos participantes da pesquisa. Depois de analisado pelos pesquisadores, a sugestão foi incorporada ao aplicativo. Além disso, devido à dificuldade apresentada por um avaliador, o aplicativo passou a enviar prompts informando, caso houvesse, qual o erro ocorrido no preenchimento dos dados pelo pesquisador.

6 DISCUSSÃO

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 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 e seguro capaz, idealmente, de se integrar aos cuidados clínicos. (ANETTE-G. ZIEGLER, et al. 2016). Julgamos que a tecnologia da informação é uma maneira eficaz de acessar esse caminho.

O cenário da pesquisa clínica está em um momento revolucionário, e a tecnologia da informação tem papel relevante nessas mudanças. O potencial das tecnologias mHealth em remodelar os ensaios clínicos e aumentar o envolvimento dos pesquisadores e dos pacientes está sendo cada vez mais reconhecido. O número de estudos clínicos postados no *clinicaltrials.gov* que utilizaram o termo “*mHealth*” mais que dobrou nos publicados a partir de 2016 em relação aos postados entre os anos 2013 e 2015. Porém, vale pontuar que somente os EUA e a Europa detêm aproximadamente 65% desses estudos. (KAKKAR A. et al, 2018)

O desenvolvimento de ferramentas mHealth para ensaios clínicos melhoram as operações da pesquisa, aceleram o recrutamento e simplificam a notificação de pacientes. (MICHELE CLEARY, 2019). Em 2016, foi publicado um dos primeiros APPs desenvolvidos para conduzir um ensaio clínico randomizado totalmente automatizado. O *trial* visava avaliar os efeitos dos rótulos nutricionais nas compras de alimentos. Em aproximadamente 1 ano, foi

possível randomizar mais de 2 mil pacientes. O APP mostrou-se promissor tanto para o recrutamento como para a entrega da intervenção e para a coleta de dados. (VOLKOVA E et al. 2016)

Um estudo realizado sob solicitação do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA mostrou que o uso mais amplo de tecnologias móveis é um dos meios mais eficazes de reduzir os custos de ensaios clínicos para desenvolvimento de drogas. (SERTKAYA A et al, 2019). Em adição, Kakkar e colaboradores afirmam que, ao facilitar o recrutamento dos pacientes, os ensaios clínicos realizados através do uso de mHealth são capazes de fornecer dados mais abrangentes sobre segurança e eficácia de medicamentos. (KAKKAR A. et al, 2018)

Uma pesquisa realizada em 2017 com dados da América do Norte, Europa e Ásia revelou que mais de 35% das empresas estavam empregando tecnologias mHealth em seus ensaios clínicos e 94% planejam aumentar a utilização em breve. (ANDREW BURROWS, 2017) 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.

O PRE1BRAZIL foi projetado para ser leve e de rápida execução. Optamos pela abordagem SPA, que, diferentemente da abordagem tradicional de múltiplas páginas (MPA), carrega apenas as partes necessárias do APP à medida que o usuário interage com ele, levando a uma importante redução no tempo de carregamento da aplicação, o que torna a experiência do usuário mais fluida. (ADEMIR JÚNIOR, 2021).

Ele será acessado em qualquer computador ou dispositivo móvel via weblink, sem necessidade de download do APP.

Estudos em diabetes apontam que entre os elementos primordiais na decisão de envolver-se ou não com determinadas ferramentas on-line estão o consumo de tempo limitado por parte dessas ferramentas, a simplicidade, a facilidade de uso e a exibição de *prompts* para dar suporte à tomada de decisões. (SCHEIBE M, et al 2015; KIM YJ, et al. 2015; MARY D. ADU et al, 2018).

Além disso, o *layout* do aplicativo foi desenvolvido de forma que os dados dos ECR possam ser preenchidos enquanto o participante está tendo uma consulta clínica regular, economizando tempo dos pesquisadores e participantes.

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.

Esses aspectos refletiram-se no teste de validação do APP. A avaliação de funcionalidade e usabilidade (Bloco 1) apresentou ótima aceitação em todos os itens analisados, com IVC de 0,87 para esse bloco do questionário (semelhante entre JE e UA). A opção de um aplicativo web em detrimento de um aplicativo móvel foi o item com menor índice de concordância dentre todos os avaliados no processo de validação do PRE1BRAZIL (IVC de 0,75 para JE e 0,65 para UA).

No entanto, sabendo que entre os desafios para a participação de médicos como pesquisadores está a utilização do seu tempo e recursos, optamos por desenvolver um aplicativo que pudesse ser executado em qualquer dispositivo com acesso a internet sem necessidade de fazer download de *APP mobiles*. A opção pelo aplicativo mobile poderia tornar necessário a sua atualização sempre que versões mais recentes de sistemas operacionais como *iOs* ou *Andorid* fossem lançadas, promovendo o requerimento de testes adicionais e de validação antes que os pesquisadores pudessem baixá-los e usá-los novamente.

No PRE1BRAZIL, os usuários finais participaram ativamente da construção do APP, desde a fase de concepção até a de validação. Permitiu-se, assim, que o design do APP fosse apoiado nas necessidades, perspectivas e entendimentos desse grupo. Métodos centrados no usuário para desenvolvimento de aplicativos, têm sido defendidos como a forma ideal de oferecer uma experiência mais eficiente e eficaz para os usuários, torna-o mais propenso de ser utilizado. Além disso, um tópico primordial para a concepção dos requisitos não funcionais foi o de que o objetivo primário deste APP era conduzir um ECT de intervenção automatizado. (DE KEIZER N, 2012; JIBB LA et al, 2014).

A observância desses quesitos resultou em uma excelente nota na avaliação de utilidade e eficiência do APP (Bloco 2), com um IVC total de 0,91. Em todas as questões desse bloco, a resposta predominante foi o valor 1 (totalmente adequado), com apenas 2/120 respostas tendo sido discordo e nenhuma discordo totalmente; 85% dos jurados concordaram que a utilização do APP seria útil para facilitar a sua participação como médico pesquisador.

A avaliação da usabilidade de um sistema é de particular importância para medir a sua qualidade (YEN K et al. 2009), e esse foi um aspecto altamente relevante para assegurar a eficácia do APP PRE1BRAZIL e, conseqüentemente, sua capacidade de conduzir o trial automatizado com alta qualidade técnica e mínima probabilidade de erro. Validar a tecnologia simultaneamente com JE e UA permitiu registrar diferentes pontos de vista e reduzir vieses.

Enquanto no grupo JE todos, exceto um, tinham experiência anterior com pesquisa clínica, no grupo UA apenas um havia feito pesquisa clínica. No entanto, em ambos os grupos, a maioria dos participantes já havia atendido previamente alguma paciente com DM1 estágio 2. Demonstrando a extrema relevância de impactar os UA com a tecnologia deste APP como forma de aumentar o alcance da pesquisa clínica.

Aplicativos mHealth gerenciam informações vitais sobre a saúde dos pacientes. Assim, a segurança dos dados tem que ser levada em conta com alto nível de relevância, especialmente no que concerne a confidencialidade e a integridade das informações. Este aplicativo possui importantes medidas de segurança, entre elas o framework Spring, que será responsável pela segurança de parte do sistema. Essa ferramenta é capaz de fornecer uma maior segurança à aplicação, aumentando a qualidade do software. (ADEMIR JÚNIOR, 2021) Em adição, o banco de dados armazenará as informações em formato criptografado, em um ambiente remoto seguro, compreensível apenas pelo BackEnd. Somente os pesquisadores principais, através de um login e senha, terão acesso ao banco de dados do aplicativo. Nenhum registro ficará armazenado no dispositivo móvel do pesquisador.

Quando a inserção de informações em pesquisas on-line é feita pelos próprios participantes, aumenta-se o risco da entrada de dados imprecisos ou mesmo fictícios, pontuando-se descrições confusas sobre o tipo e o momento de eventos adversos. (MURRAY, E. *et al.* 2009; FERNANDEZ *et al.* 2015). Nessa pesquisa, somente os pesquisadores poderão inserir informações dentro do APP. Para ter acesso ao sistema será necessário fazer um cadastro no qual leva-se em conta o número do registro profissional do pesquisador.

Uma vez inseridos, os dados serão automaticamente exportados para o banco de dados. A coleta de dados informatizada diminui a possibilidade de erros humanos durante o registro das respostas, contribuindo para melhor qualidade e segurança dos dados e aumento da credibilidade científica dos resultados da pesquisa (FANNING J, MCAULEY E. 2014; GIDUTHURI JG, *et al.* 2014).

O recrutamento dos pacientes, por vezes, é um grande desafio em ensaios convencionais, tornando-se ainda mais difícil quando se trata de doenças de reduzida prevalência. Um estudo de revisão mostrou que um terço dos ensaios não atingiu o tamanho desejado da amostra. (CAMPBELL MK, *et al.* 2007).

A realização de *trial on-line* pode ser uma maneira eficiente de reduzir esse contratempo. Porém, sabe-se que, na proporção que a utilização de ferramentas de internet permite uma abrangência consideravelmente maior do ensaio clínico, faz emergir outros

desafios, como altas taxas de abandono. O percentual de acompanhamento em estudos on-line é frequentemente mais baixas do que em testes convencionais, especialmente quando todo o acompanhamento é feito dessa maneira. (GLASGOW RE, et al. 2007; VERHEIJDEN MW, et al 2007; COUPER MP, et al 2007; BULL SS, et al 2008)

Anguera et al. realizaram um estudo em pacientes com depressão em que tanto a intervenção quanto a avaliação foram feitas inteiramente por meio de dispositivos móveis. Foi possível recrutar um grande número de participantes com custos mínimos e em um curto espaço de tempo. No entanto, as taxas de retenção foram abaixo do ideal. (ANGUERA JA et al. 2016).

Nesse sentido, Bull S.S. e colaboradores defendem que o desenvolvimento de metodologias e padrões que permitam combinar a pesquisa baseada na internet com a tradicional pesquisa face a face podem ser determinantes no controle dessas armadilhas potenciais. (BULL S.S. et al 2008) Fundamentado nesses fatos, optamos por desenvolver uma ferramenta WEB de pesquisa focada no pesquisador e transformar o PRE1BRAZIL em uma pesquisa mista, on-line para o médico e presencial para o paciente. Estudos que usaram métodos mistos alcançaram taxas de acompanhamento mais altas. (COUPER MP, et al 2007; GLASGOW RE at al 2007)

Para o médico, o estudo será inteiramente automatizado, conduzido através do aplicativo. De forma oposta, para o paciente, a pesquisa será conduzida pelo seu próprio médico, de forma presencial, no momento da consulta, sem necessidade de deslocamentos adicionais. Para o pesquisador, a condução do estudo de forma remota, simples e padronizada pode se converter em uma maneira eficaz de recrutar os médicos acostumados tão somente a prática de consultório à pesquisa clínica. Para os participantes, o contato direto com o endocrinologista é uma maneira de aumentar o seu entendimento, envolvimento e a sua credibilidade em relação a pesquisa, resultando, em última análise, no aumento da taxa de retenção dos mesmos.

Além dos previamente citados, outros fatores reconhecidos como prováveis de melhorar tanto o recrutamento quanto a retenção dos pacientes são a incorporação dos ensaios às práticas clínicas existentes e atenção às necessidades do paciente, com uma probabilidade real de que o estudo gere resultados capazes de impactar na prática futura; (CAMPBELL MK, et al 2007) O estudo PRE1BRAZIL e APP homônimo foram delineados de forma a atender esses requisitos, conforme descrito a seguir:

Sabe-se que o diagnóstico e o acompanhamento clínico na fase pré-sintomática do DM1 associam-se à redução de incidência de complicações diabéticas. (FERNANDEZ CASTANER

et al 1996; WINKLER C et al. 2012; BOWDEN SA, DUCK MM, HOFFMAN RP 2008; CAMERON FJ et al. 2014; CHAN CL et al. 2015) A avaliação metabólica é um componente fundamental desse seguimento, pois não apenas nos informa sobre a função das células β , como também estratifica o tempo até a doença sintomática. No entanto, a simplificação e a padronização dessa avaliação é necessário. (AARON MICHELS et al 2015) No PRE1BRAZIL, os desfechos serão avaliados através de exames já habitualmente solicitados para esses pacientes.

O DM1 progride de forma presumível desde o início da disglucemia assintomática até o estágio 3. Opina-se que a progressão do DM1 pode ser prevista com aproximadamente 80% de precisão dentro de 10 anos. Assim, a avaliação dos desfechos intermediários é uma forma apropriada de analisar a resposta terapêutica em estudos de intervenção em DM1 assintomático. (XU P, et al 2010; KRISCHER JP et al 2013) No nosso estudo, além do desfecho final de evolução para o estágio 3 do DM1, será realizadas dosagens periódicas do peptídeo C (estimulado e jejum), a GJ, a HbA1c e o TOTG.

Os valores crescentes de HbA1c são um marcador de progressão de DM1. Um aumento de 20% na linha de base em HbA1c foi associado a um risco de quase 100% ao longo de 3–5 anos para a progressão para o estágio 3. De forma semelhante, os níveis de glicemia de 2h no TOTG são excelentes preditores dessa progressão. Em geral, começa a mudar 0,8 anos antes do diagnóstico e, a partir de então, aumenta rapidamente. As reduções nos valores peptídeo C são subsequentes às alterações no TOTG. No entanto, um declínio acelerado nos níveis de peptídeo C estimulado é observado 6 meses antes dos sintomas, com um declínio mais rápido nos últimos 3 meses. (SOSENKO et al. 2006; STENE LC, et al. 2006; SOSENKO JM, et al. 2008; FERRANNINI E et al 2010; KRISCHER JP et al. 2013; HELMINEN O et al. 2015)

Apesar de incurável, o DM1 pode ser tratado com insulina exógena sem risco iminente de vida. Assim, a terapia apropriada a ser testada nos estágios pré-sintomático deve ter o potencial de preservar a massa de células beta sem risco de efeitos colaterais graves. (ANETTE-G. ZIEGLER, et al 2016). O IDDP-4 atende a ambos os requisitos.

Evidências crescentes sugerem que o tratamento com inibidores da DPP-4 pode melhorar a função das células β e atenuar a autoimunidade em pacientes com DM1. (PENAFORTE-SABOIA JG et al 2021).

Além do conhecido efeito na degradação dos hormônios incretínicos, o DPP4/ CD26 tem papel fundamental na ativação e proliferação de células T, e na maturação tímica, e o aumento de sua atividade se associando à ativação de células T hepáticas (MORIMOTO C,

SCHLOSSMAN SF. 1998; GORRELL MD, GYSBERS V , MCCAUGHAN GW. 2001; STONE SF et al . 2002; HOLST JJ. 2007, MATTEUCCI E, et al 2011). Diversos estudos demonstram o aumento da atividade do DPP4 em portadores de DM1 (VARGA T, et al. 2001; IWABUCHI A et al. 2013; DUVNJAK L, et al. 2016; OSAWA S, et al. 2016). Pondera-se que esse aumento possa estar diretamente envolvido na fisiopatologia do DM1, uma vez que o DPP-4, além de modular a proliferação de células T in vitro é capaz de promover a polarização da resposta imune para a via Th1, uma premissa para o desenvolvimento do DM1 (RABINOVITCH A, et al 1995; WILLHEIM M, et al. 1997; MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF. 1998; GORRELL MD, GYSBERS V, MCCAUGHAN GW. 2001; SIA C. 2005; YAN SET al 2012). Em contraste, a inibição do CD26 pode suprimir a proliferação de células T, a produção de citocinas Th1 e estimular a secreção do fator de crescimento TGF- β 1, que tem papel fundamental na regulação da autoimunidade. (REINHOLD D, et al. 1997)

Existe uma grande experiência clínica com o uso de iDPP-4 em todo o mundo. Além de serem drogas bem toleradas, apresentam um perfil de segurança extensamente avaliado e bem estabelecido (SCIRICA BM, et al. 2013;.WHITE WB, et al. 2013; VERDE JB et al. 2015; SINGH AK, SINGH R. 2017.) Em adição, alguns estudos têm descrito um potencial proteção renal, bem como uma redução nas complicações e mortalidade cardiovasculares (DAVIS, TM 2014; KOSKA, J., M. SANDS, C. BURCIU E P. REAVEN. 2015; PENNO G., M. GAROFOLO, S. DEL PRATO. 2016. ZHANG, Z., et al . 2017).

Apesar dos dados historicamente controversos, estudos de meta-análise não mostraram associação entre o uso de iDPP-4 e um risco aumentado de pancreatite, câncer pancreático ou eventos cardiovasculares maiores. (MONAMI M, DICEMBRINI I, MARTELLI D, MANNUCCI E. 2011 WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR, et al. 2013 SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E, et al. 2013; TRICCO AC, ANTONY J, KHAN PA, et al. 2014; DICEMBRINI I, et al 2020). Nesse contexto, é importante ressaltar uma meta-análise que incluiu apenas pacientes com DM1. Nenhum evento adverso sério foi claramente associado ao iDPP-4, incluindo pancreatite e cetoacidose (WANG Q, et al. 2018).

A randomização eficaz é a característica definidora de um bom ensaio clínico randomizado, e a forma utilizada para fazer a alocação é um componente significativo da maioria das medidas de avaliação de qualidade dos ensaios (SCHULZ KF et al 1995). Se o procedimento de randomização puder ser subvertido de alguma forma, todo o estudo é comprometido(HEWITT C, et al 2005).

Nesse ponto, os ensaios online têm algumas vantagens sobre os testes convencionais. Não há, por exemplo, como os pesquisadores corromperem um processo de randomização automatizado e baseado em números aleatórios gerados por computador. (MURRAY, E. *et al.* 2009). No PRE1BRAZIL, uma vez tendo sido consentido a sua participação na pesquisa, os pacientes serão randomizados de forma totalmente automatizada por meio de um algoritmo gerado pelo APP, minimizando a possibilidade de viés na alocação da intervenção. Além disso, para alocação em grupo controle ou tratamento, o algoritmo levará em conta o tempo transcorrido entre a primeira alteração glicêmica e a data de entrada no estudo, de forma a manter esse dado, um importante preditor na taxa de progressão para o estágio 3, pareado entre os grupos.

No entanto, vale citar que a randomização de pacientes inelegíveis é um problema encontrado na realização de pesquisas on-line. (FERNANDEZ et al. 2015). Objetivando mitigar esse problema, no PRE1BRAZIL, a verificação dos critérios de inclusão e exclusão também será feita de forma automatizada, e a randomização somente ocorrerá após o preenchimento dos dados da linha de base necessários para a validação desses critérios pelo algoritmo do APP. Os pacientes inelegíveis, apesar de não serem randomizados, terão os dados salvos para fins de avaliação epidemiológica.

A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um ponto limitante na realização de estudos on-line. Alguns pesquisadores ultrapassaram essa adversidade enviando e recendo-o pelo correio (RIPER H et al 2008). No entanto, Murray e colaboradores ponderam que o a necessidade de deslocamento do participante repostar o TCLE pode gerar um impacto negativo na taxa de recrutamento, além promover um atraso significativo nos procedimentos do estudo, visto que seria necessário aguardar o retorno físico do termo (MURRAY E at al 2009). Por outro lado, a utilização do TCLE eletrônico apresenta outros contratempos, como a verificação da identidade do paciente, o uso de assinaturas eletrônicas e dificuldade em responder às consultas dos pacientes no momento da assinatura do termo.

No PRE1BRAZIL, para solucionar essa adversidade, optou-se pelo envio automático do TCLE ao e-mail do médico cada vez que ele recruta um novo paciente. Assim, o paciente poderá assinar o TCLE na presença do pesquisador, no momento na consulta inicial, sem demanda adicional de tempo ou deslocamento.

O progresso significativo no entendimento da progressão temporal do DM1 ainda não foi acompanhado por estratégias de intervenção seguras e eficazes capazes de retardar a doença

(AARON MICHELS et al, 2015). Estudos com drogas que visam atuar no mecanismo causal do DM1, como os iDDP4, podem representar uma estratégia bastante encorajadora na mudança desse cenário atual. No entanto, especialmente em países em desenvolvimento, onde a preocupação principal é a prestação de cuidados de saúde e o investimento em pesquisa é secundário, as restrições orçamentárias somam-se à dificuldade de recrutamento e prejudicam sobremaneira a realização de pesquisas.

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 iDDP-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.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a ausência de validação externa e de dados iniciais do estudo clínico. Esperamos retificar esse ponto em estudos futuros.

7 CONCLUSÕES

- O PRE1BRAZIL é um web aplicativo fácil e intuitivo, desenvolvido para conduzir, unificar e padronizar, remotamente, uma pesquisa clínica homônima com iDDP4 em portadores de DM1 estágio 2.
-
- O PRE1BRAZIL:
 - Aumenta o alcance de grupos isolados:
 - Aumenta o recrutamento;
 - Promove a uniformização e padronização dos procedimentos da pesquisa de forma remota:
 - Reduz custos e chance de erros;
 - É uma forma de Incorporar o trial PRE1BRAZIL à prática clínica:
 - Cria oportunidades para envolver médicos de consultório na pesquisa clínica;
 - Permitirá avaliação do IDDP-4 em um maior número de pacientes sem custos adicionais de recrutamento:
 - Reduz a chance de viés do ensaio PRE1BRAZIL.

REFERÊNCIAS

A.S. JUARASCIO et al, Perceptions of the feasibility and acceptability of a smartphone application for the treatment of binge eating disorders: Qualitative feedback from a user population and clinicians. **International Journal of Medical Informatics** 84 (2015) 808–816

AARON MICHELS et al, Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes: Update on Success of Prediction and Struggles at Prevention. **Pediatr Diabetes**. 2015 November ; 16(7): 465–484. doi:10.1111/pedi.12299.)

ABBOTT CA, YU D, MCCAUGHAN GW, GORRELL MD. Post proline cleaving peptidases having DP IV like enzyme activity. *Cellular Peptidases in Immune Functions and Diseases 2*: Springer; 2002. p. 103-9.

ACCORD STUDY GROUP *et al*. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 363, n. 3, p. 233-244, 2010.

ADEMIR JÚNIOR, Comparison of the main javascript frameworks for web development. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/19381>, 2021

AFKARIAN, M. *et al*. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. **J Am Soc Nephrol**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 302-308, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 38, supl. 1, p. S8-S16, 2015.

ANDREW BURROWS, (2017) Technological Innovations in Clinical Trials Report, 2017. Available from: <https://www.knect365.com/clinical-trials-innovation/article/e3d64458-2494-490a-b831-8f12abc467ad/mhealth-clinical-trials-adoption> .

ANETTE-G. ZIEGLER, et al. Type 1 Diabetes Prevention: A Goal Dependent on Accepting a Diagnosis of an Asymptomatic Disease. **Diabetes**, 2016

ANGUERA JA, et al. Conducting a fully mobile and randomised clinical trial for depression: Access, engagement and expense. **BMJ Innov.** 2016;2:14–21

ANGULAR. Introduction to the Angular Docs. Disponível em: <https://angular.io/docs>. [S. l., 2021a].

ARNHOLD M, QUADE M, KIRCH W. Mobile applications for diabetics: a systematic review and expert-based usability evaluation considering the special requirements of diabetes patients age 50 years or older. **J Med Internet Res.** 2014

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **Lancet**, [S.l.], v. 358, n. 9277, p. 221-229, 2001.

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 Diabetes. **Lancet**, [S.l.], v. 383, n. 9911, p. 69-82, 2014.

BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. **Annu Rev Med.** 2006;57:265-81.

BARCALA TABARROZZI, A. E. *et al.* Cell-based interventions to halt autoimmunity in type 1 diabetes mellitus. **Clin Exp Immunol**, [S.l.], v. 171, n. 2, p. 135-146, 2013.

BARRETT AJ, RAWLINGS ND. Oligopeptidases, and the emergence of the prolyl oligopeptidase family. **Biological Chemistry Hoppe-Seyler.** 1992;373(2):353-60.

BARRETT AJ, WOESSNER JF, RAWLINGS ND. **Handbook of proteolytic enzymes:** Elsevier; 2012.

BECKER D. AND INSEL R. Screening, staging, and naming of presymptomatic type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes.** 2018;19:7–10.

BELL, G. I.; HORITA, S.; KARAM, J. H. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes**, [s.L.], v. 33, n. 2, p. 176-183, 1984.

BENSON, V. S. *et al.* Type 1 diabetes mellitus and components in drinking water and diet: a population-based, case-control study in Prince Edward Island, Canada. **J Am Coll Nutr**, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 612-624, 2010.

BERMAN MA, et al. Decreased IL-4 production in new onset type I insulin-dependent diabetes mellitus. **The Journal of Immunology**. 1996;157(10):4690-6.

BIKLE D. Nonclassic actions of vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab** 2009;94: 26–34

BINGLEY PJ, CHRISTIE MR, BONIFACIO E et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. **Diabetes** 1994; 43:1304–10.

BINGLEY, P. J. *et al.* Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). **Diabetes Care**, [S.l.], v. 31, n. 1, p. 146-150, 2008.

BLACKWOOD, Benjamin; RAMBEAU, Michael. **2020 JavaScript Rising Stars**. Disponível em: <https://risingstars.js.org/2020/en#section-framework>. Osaka, Japan, 2020. Acesso em: 23 mai. 2021

BLUESTONE, J. A.; HEROLD, K.; EISENBARTH, G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. **Nature**, [S.l.], v. 464, n. 7293, p. 1293-1300, 2010.

BONIFACIO E. AND ACHENBACH P. Birth and coming of age of islet autoantibodies. **Clinical and Experimental Immunology**, 0: 5–12. 2019.

BOTEGA MB et al 2005. Desenvolvimento de Sistema para Avaliação On-Line com Tecnologia Java/Servlets. **Revista uniara**, n.17/18, 2005/2006

BOTTAZZO GF, FLORIN-CHRISTENSEN A, DONIACH D. Islet-cellantibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrinedeficiencies. **Lancet** 1974; 2:1279–83.

BOTTAZZO, G. F. *et al.* In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 313, n. 6, p. 353-360, 1985.

BOWDEN SA, DUCK MM, HOFFMAN RP. Young children (5 yr) and adolescents (.12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. **Pediatr Diabetes** 2008;

BRODE S, RAINE T, ZACCONE P, COOKE A. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. **The Journal of Immunology**. 2006;177(10):6603-12.

BULL S.S. et al Improving recruitment and retention for an online randomized controlled trial: experience from the Youthnet study. **AIDS Care** 2008

BULL SS, LLOYD L, RIETMEIJER C, MCFARLANE M. Recruitment and retention of an online sample for an HIV prevention intervention targeting men who have sex with men: the Smart Sex Quest Project. **AIDS Care** 2004 Nov;16(8):931-943. [Medline] [CrossRef];

BURT, R. K. *et al.* Clinical applications of blood derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. **JAMA**, {s.l.}, v. 299, n. 8, p. 925-936, 2008.

CAFAZZO et al, Design of an mHealth APP for the Self-management of Adolescent Type 1 Diabetes:A Pilot Study. **Journal of Medical Internet Research**, 2012

CAMERON FJ et al. DKA Brain Injury Study Group. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. **Diabetes Care** 2014;

CAMPBELL MK, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrolment and participation study. The STEPS study. **Health Technol Assess** 2007;11:1-126.)

CAMPBELL-THOMPSON, M, *et al.* Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. **JAMA**, [S.l.], v. 308, n. 22, p. 2337-2339, 2012.

CHAN CL et al. Comparison of metabolic outcomes in children diagnosed with type 1 diabetes through research screening (Diabetes Autoimmunity Study in the Young [DAISY]) versus in the community. **Diabetes Technol Ther** 2015)

CHOMUTARE T, et al. Features of mobile diabetes applications: review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines. **J Med Internet Res**. 2011

CHRISTIE MR, TUN RY, LO SS et al. Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM. Studies with identical twins. **Diabetes** 1992; 41:782-7. 60

COLUCCI, F.; CILIO, C. M. Taming killer cells may halt diabetes progression. **Nat Immunol**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 111-112, 2010.

COPPIETERS, K. T. *et al.* Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a difficult dilemma. **Clin Exp Immunol**, [S.l.], v. 168, n. 1, p. 5-11, 2012.

COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Histopathology of type 1 diabetes: old paradigms and new insights. **Rev Diabet Stud**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 85-96, 2009.

CORDERO OJ, et al . Serum interleukin-12, interleukin-15, soluble CD26, and adenosine deaminase in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology international**. 2001;21(2):69-74.

COUPER MP, et al.. Following up nonrespondents to an online weight management intervention: randomized trial comparing mail versus telephone. **J Med Internet Res** 2007;9(2):e16 [FREE Full text] [Medline] [CrossRef];

COUPER, J. J. Environmental triggers of type 1 diabetes. **J Paediatr Child Health**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 218-220, 2001.

COUPER, J. J. *et al.* Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. **Diabetes**, [S.l.], v. 48, n. 11, p. 2145-2149, 1999.

CRUZ et al, A Mobile APP (AMOR Mama) for Women With Breast Cancer Undergoing Radiation Therapy: Functionality and Usability Study **J Med Internet Res** 2021 | vol. 23 | iss. 10 | e24865

CUDWORTH AG, WOODROW JC. HL-A antigens and diabetes mellitus [Letter]. **Lancet** 1974; 2:1153.

DAHLQUIST, G. G. *et al.* Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. **Diabetes**, [S.l.], v. 44, n. 4, p. 408-413, 1995.

DANKERS W, COLIN EM, VAN HAMBURG JP, LUBBERTS E: Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Front Immunol** 2016; 7: 697.

DAVIS, T.M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, 2014. 16 (10): 891–899.

DE KEIZER N. Systematic prioritization of the STARE-HI reporting items. **Methods Inf Med.** 2012; 51(2): 104-11. doi: 10.3414/ME10-01-0072. PMID:21373719

DE MEESTER I, et al. CD26, let it cut or cut it down. **Immunology today.** 1999;20(8):367-75.

DELUCA HF. Evolution of our understanding of vitamin D. **Nutr Rev** 2008;66 (Suppl. 2):S73–S87

DIABETES PREVENTION TRIAL- -Type 1 Diabetes Study G. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.** 2002 May 30; 346(22):1685–1691.

DICEMBRINI I, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Res Clin Pract.** 2020;

DONAGHUE, K. C. *et al.* The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 77-80, 1997.

DONG JY et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. **Nutrients** 2013; 5: 3551–3562.

DONG R-P, et al. Determination of adenosine deaminase binding domain on CD26 and its immunoregulatory effect on T cell activation. **The Journal of Immunology.** 1997;159(12):6070-6.

DRUCKER DJ. The biology of incretin hormones. **Cell metabolism.** 2006;3(3):153-65.

DU W, et al. TGF- β signaling is required for the function of insulin-reactive T regulatory cells. **The Journal of clinical investigation.** 2006;116(5):1360-70.

EISENBARTH GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmunedisease. **N Engl J Med** 1986; 314:1360–8.

EISENBARTH, G. S. Update in type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 92, n. 7, p. 2403-2407, 2007.

ELLIOTT, R. B. *et al.* Partial preservation of pancreatic beta-cell function in children with diabetes. **Lancet**, [S.l.], v. 2, n. 8247, p. 631-632, 1981.

FANNING J, MCAULEY E. A comparison of tablet computer and paper-based questionnaires in healthy aging research. **JMIR Res Protoc**. 2014;3(3):1-10;

FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA.

FEHRING RJ. Methods to validate nursing diagnoses. **Heart Lung J Crit Care** [Internet]. St Louis; 1987

FERNANDEZ CASTANER et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. **Diabetes Metab** 1996;

FERNANDEZ et al. eMoms: Electronically-mediated weight interventions for pregnant and postpartum women. Study design and baseline characteristics . **Contemporary Clinical Trials**, 2015

FERRANNINI E et al ; DPT-1 Study Group. Progression to diabetes in relatives of type 1 diabetic patients: mechanisms and mode of onset. **Diabetes** 2010;59:679–685)

FIRNEISZ G, LAKATOS PL, SZALAY F. Serum dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26) activity in chronic hepatitis C. **Scandinavian journal of gastroenterology**. 2001;36(8):877-80.

FOULIS, A. K.; FARQUHARSON, M. A.; HARDMAN, R. Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 333-343, 1987.

FRANCO R, VALENZUELA A, LLUIS C, BLANCO J. Enzymatic and extraenzymatic role of ecto-adenosine deaminase in lymphocytes. **Immunological reviews**. 1998;161(1):27-42.

GABBAY MA, SATO MN, FINAZZO C, DUARTE AJ, DIB SA, Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2012

GAGLIA, J. L. *et al.* Noninvasive imaging of pancreatic islet inflammation in type 1A diabetes patients. **J Clin Invest**, [S.l.], v. 121, n. 1, p. 442-445, 2011.

GALE, E. A. *et al.* European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. **Lancet**, [S.l.], v. 363, n. 9413, p. 925-931, 2004.

GALE, E. A. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. **Diabetologia**, [S.l.], v. 48, n. 8, p. 1435-1438, 2005.

GALLACHER, L. *et al.* Isolation and characterization of human CD34(-)Lin(-) and CD34(+)Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7. **Blood**, [s.l.], v. 95, n. 9, p. 2813-2820, 2000.

GEPTS, W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. **Diabetes**, [S.l.], v. 14, n. 10, p. 619-633, 1965.

GETILE S. *et al.*, 2020 COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? **Diabetes Obes Metab.** ;22:2507–2508. 2020

GIDUTHURI JG, et al. Developing and validating a tablet version of an illness explanatory model interview for a public health survey in Pune, India. **PLoS One**. 2014;9(9):1-8

GLASGOW RE, et al. Reach, engagement, and retention in an Internet-based weight loss program in a multi-site randomized controlled trial. **J Med Internet Res** 2007;9(2):e11 [FREE Full text] [Medline] [CrossRef]

GORRELL M, GYSBERS V, MCCAUGHAN G. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. **Scandinavian journal of immunology**. 2001;54(3):249-64.

GOYAL S, CAFAZZO J. Mobile phone health apps for diabetes management: current evidence and future developments. **QJM** 2013

GRANHOLM E. et al. Mobile assessment and treatment for Schizophrenia (MATS): a pilot trial of an interactive text-messaging intervention for medication adherence, socialization, and auditory hallucinations. **Schizophr** 2011

GREEN EA, et al . CD4+ CD25+ T regulatory cells control anti-islet CD8+ T cells through TGF- β -TGF- β receptor interactions in type 1 diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 2003;100(19):10878-83.

GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **N Engl J Med**. 2015;373:232–242.[Crossref], [PubMed].

GREIST JH, et al. Technology-based advances in the management of depression: focus on the COPETM program. **Disease Management & Health Outcomes** 2000;

GRIFFITHS F et al. Why are health care interventions delivered over the internet? A systematic review of the published literature. **Journal of medical Internet research**, 2006

GU, W. *et al.* Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 35, n. 7, p. 1413-1419, 2012.

GUILHERME LOPES, KÉSSIA MARCHI. Segurança no desenvolvimento web utilizando framework spring security. XV SINPAR-Semana de Informática e XII Mostra de Trabalhos de iniciação científica de Paranavaí, Paranavaí, 2013.

HADJIYANNI I, *et al* Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells. **Diabetologia**. 2010;53(4):730-40.

HARJUTSALO, V. *et al.* Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Diabetes**, [S.l.], v. 53, n. 9, p. 2449-2454, 2004.

HARJUTSALO, V.; SJOBERG L.; TUOMILEHTO J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in finnish children: a cohort study. **Lancet**, [S.l.], v. 371, n. 9626, p. 1777-1782, 2008.

HARVEEN KAUR UBHI, *et al* A Mobile APP to Aid Smoking Cessation: Preliminary Evaluation of SmokeFree28, **Journal of Medical Internet Research**. 2015

Health IT. Office-Based Physician Electronic Health Record Adoption. URL: <https://dashboard.healthit.gov/quickstats/pages/physician-ehr-adoption-trends.php>. 2017.

HELMINEN, O. *et al.* HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. **Diabetes**, [S.l.], v. 64, n. 5, p. 1719-1727, 2015.

HEWISON M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 2010;39(2):365-79)

HEWITT C, HAHN S, TORGERSON DJ, WATSON J, BLAND JM. Adequacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. **BMJ** 2005 May 7;330(7499):1057-1058 [FREE Full text] [Medline]

HIRAI H, KAINO Y, ITO T, KIDA K. Analysis of cytokine mRNA expression in pancreatic islets of nonobese diabetic mice. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**. 2000;13(1):91-8.

HOLMBERG, H. *et al.* Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. **Br J Nutr**, [S.l.], v. 97, n. 1, p. 111-116, 2007.

HOLST JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. **Physiological reviews**. 2007;87(4):1409-39.

HUO, L. *et al.* Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study. **Diabetologia**, [S.l.], v. 59, n. 6, p. 1177-1185, 2016.

HYPPÖNEN, E. *et al.* Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 22, n. 12, p. 1961-1965, 1999.

IKUSHIMA H, et al. Soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances transendothelial migration via its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. **Cellular immunology**. 2002;215(1):106-10.

IMRUL SOYEB, MOUDUD AHAMED, A web based project on complete auto rice mill maintenance system. **Daffodil International University Dhaka, Bangladesh**. MAY, 2019.

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.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas, 9th edn. Brussels, belgium: 2019. Available AT: <HTTPS://WWW.DIABETESATLAS.ORG>)

INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 32, n. 7, p. 1327-1334, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America. Washington, DC: **The National Academies Press**; 2013.

IRVINE WJ, GRAY RS, MCCALLUM CJ. Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. **Lancet** 1976; 2:1097–102.

ISHIBASHI Y, et al Advanced glycation end products evoke endothelial cell damage by stimulating soluble dipeptidyl peptidase-4 production and its interaction with mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor. **Cardiovascular diabetology**. 2013;12(1):125.

IWABUCHI A, et al. Serum dipeptidyl peptidase 4 activity in children with type 1 diabetes mellitus. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**. 2013;26(11-12):1093-7.

JIBB LA et al. A Smartphone-Based Pain Management APP for Adolescents With Cancer: Establishing System Requirements and a Pain Care. **JMIR Res Protoc** 2014.

JOHANSEN et al. C-Peptide Levels in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Treated With Linagliptin Versus Glimepiride: Exploratory Results From a 2-Year Double-Blind, Randomized, Controlled Study. **Diabetes Care** 2014;37:e11–e12 | DOI: 10.2337/dc13-1523

JOHANSSON P, PETERSSON G, SAVEMAN BI, NILSSON G. Using advanced mobile devices in nursing-practice - the views of nurses and nursing students. **Health Inform J.** 2014;20(3):220-31)

JOHANSSON, C.; SAMUELSSON, U.; LUDVIGSSON, J. A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 91-94, 1994.

KAHN, H. S. *et al.* Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 2010-2015, 2009.

KAKKAR A *et al.* mHealth technologies in clinical trials: Opportunities and challenges **Indian J Pharmacol.** 2018 May-Jun; 50(3): 105–107. doi: 10.4103/ijp.IJP_391_18

KARLSSON FARESJÖ M, ERNERUDH J, LUDVIGSSON J. Cytokine profile in children during the first 3 months after the diagnosis of type 1 diabetes. **Scandinavian journal of immunology.** 2004;59(5):517-26.

KARLSSON MG, LAWESSON SS, LUDVIGSSON J. Th1-like dominance in high-risk first-degree relatives of type I diabetic patients. **Diabetologia.** 2000;43(6):742-9.

KAYYALI R *et al* Awareness and use of mHealth apps: a study from England. **Pharmacy (Basel).** 2017

KILPATRICK, E. S. The rise and fall of HbA(1c) as a risk marker for diabetes complications. **Diabetologia**, [S.l.], v. 55, n. 8, p. 2089-2091, 2012.

KIM J, WOODS A, BECKER-DUNN E, BOTTOMLY K. Distinct functional phenotypes of cloned Ia-restricted helper T cells. **The Journal of experimental medicine.** 1985;162(1):188-201.

KIM YJ et al. A smartphone application significantly improved diabetes self-care activities with high user satisfaction. **Diabetes Metab J.** 2015 Jun; 39 (3):207–17. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.3.207> PMID: 26124991).

KLEMANN C, et al. CD26/dipeptidyl peptidase 4-deficiency alters thymic emigration patterns and leukocyte subsets in F344-rats age-dependently. **Clinical & Experimental Immunology.** 2009;155(2):357-65.

KNIP, M. *et al.* Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 363, n. 20, p. 1900-1908, 2010.

KOBAYASHI H, et al. Reduction of serum soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV enzyme activity and its correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology.** 2002;29(9):1858-66.

KONDRASHOVA, A. *et al.* A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. **Ann Med**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 67-72, 2005.

KOSKA, J.,M. SANDS, C. BURCIU, AND P. REAVEN. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. **Diabetes & Vascular Disease Research** 2015. 12 (3): 154–163.)

KRISCHER, J. P.; TYPE 1 DIABETES TRIALNET STUDY GROUP. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials. **Diabetologia**, [S.l.], v. 56, n. 9, p. 1919-1924, 2013.

KUHTREIBER, W. M. *et al.* Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. **Diabet Med**, [S.l.], v. 32, n. 10, p. 1346-1353, 2015.

KUMAR KH, SHAIKH A, PRUSTY P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study. **Diabetes research and clinical practice.** 2013;100(2):e55-e8.

LAMB, M. M. *et al.* Dietary glyceic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 93, n. 10, p. 3936-3942, 2008.

LEFEBVRE J, et al . Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. **Hypertension**. 2002;39(2):460-4.

LENDRUM R, NELSON PG, PYKE DA, WALKER G, GAMBLE DR. Islet-cell, thyroid, and gastric autoantibodies in diabetic identical twins. **BMJ** 1976; 1:553–5.

LEWIS JR. IBM computer usability satisfaction questionnaires: psychometric evaluation and instructions for use. **Int J Hum-Comput Int** 1995;7(1):57-78.

LIANG X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. **Diabet Med**. 2011

LIPPONEN, K. *et al.* Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes in children with risk-associated class II genotypes. **Diabetes**, [S.l.], v. 59, n. 12, p. 3253-3256, 2010.

LITTORIN B et al: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitaminD among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). **Diabetologia** 2006; 49: 2847–2852.

LIU Z, et al A CD26-controlled cell surface cascade for regulation of T cell motility and chemokine signals. **The Journal of Immunology**. 2009;183(6):3616-24.

LIVINGSTONE, S. J. *et al.* Estimated life expectancy in a scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. **JAMA**, [S.l.], v. 313, n. 1, p. 37-44, 2015.

LUDVIGSSON, J. Why diabetes incidence increases--a unifying theory. **Ann N Y Acad Sci**, [S.l.], v. 1079, p. 374-382, 2006.

LYTLE LS et al. The EARLY Trials: a consortium of studies targeting weight control in young adults. *Transl Behav Med* 2014

MACCUISH AC, JORDAN J, CAMPBELL CJ, DUNCAN LJ, IRVINE WJ. Cell-mediated immunity to human pancreas in diabetes mellitus. **Diabetes** 1974; 23:693–7.

MARIAN REWERS, JOHNNY LUDVIGSSON. Environmental risk factors for type 1 diabetes, *Lancet* Vol 387 June 4, 2016).

MARTIN M, et al. Expression of ecto-adenosine deaminase and CD26 in human T cells triggered by the TCR-CD3 complex. Possible role of adenosine deaminase as costimulatory molecule. **The Journal of Immunology**. 1995;155(10):4630-43.

MARY D. ADU et al. Users' preferences and design recommendations to promote engagements with mobile apps for diabetes selfmanagement: Multi-national perspectives **PLOS ONE** , 2018

MATTEUCCI E, GHIMENTI M, DI BEO S, GIAMPIETRO O. Altered proportions of naive, central memory and terminally differentiated central memory subsets among CD4+ and CD8+ T cells expressing CD26 in patients with type 1 diabetes. **Journal of clinical immunology**. 2011;31(6):977-84.

MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. **Endocrinology**. 1995;136(8):3585-96.

MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme. **Current medicinal chemistry**. 2009;16(23):2943-51.

MCFARLAND, R. D. *et al.* Identification of a human recent thymic emigrant phenotype. **Proc Natl Acad Sci USA**, [S.l.], v. 97, n. 8, p. 4215-4220, 2000.

MELANIE HEINRICH et al, Fasting hypoglycemia is associated with disease progression in presymptomatic early stage type 1 diabetes, **Pediatric Diabetes**, 2018

MENSER MA, FORREST JM, HONEYMAN MC, BURGESS JA. Diabetes, HL-A antigens, and congenital rubella [Letter]. *Lancet* 1974; 2:1508–9.

MICHELE CLEARY. How mHealth Technology is revolutionizing clinical research. **Value & Outcomes Spotlight**. September/October 2018

MICHELS AW, VON HERRATH M. Update: antigen-specific therapy in type 1 diabetes. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.** 2011 Aug; 18(4):235–240. [PubMed: 21844706])

MIYAZAKI M, Ket al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. **Molecular medicine reports**. 2012;5(3):729-33.

MOLTCHANOVA, E. V. *et al.* Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. **Diabet Med**, [S.l.], v. 26, n. 7, p. 673-678, 2009.

MONAMI M, DICEMBRINI I, MARTELLI D, MANNUCCI E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Curr Med Res Opin.** 2011;27(Suppl 3):57–64. doi:10.1185/ 03007995.2011.602964)

MONTI, M. C. *et al.* Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 92, n. 12, p. 4650-4655, 2007.

MORGAN, E. *et al.* Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Diabetologia**, [S.l.], v. 59, p. 237-243, 2016.

MORIMOTO C, SCHLOSSMAN SF. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. **Immunological reviews**. 1998;161(1):55-70.

MORRAN MP, OMENN GS, PIETROPAOLO M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2008;75(4):314-27.

MORRISON M, et al A marker for neoplastic progression of human melanocytes is a cell surface ectopeptidase. *The Journal of experimental medicine*. 1993;177(4):1135-43.

MOSMANN TR et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of immunology*. 1986;136(7):2348-57.

MURRAY, E. *et al.* Methodological challenges in online trials. *Journal of medical Internet research*, [s. l.], v. 11, n. 2, p. e9, 2009

NÄNTÖ-SALONEN K. *et al.* Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, [S.l.], v. 372, n. 9651, p. 1746-1755, 2008.

NIELSEN J, LANDAUER TK. A Mathematical Model of the Finding of Usability Problems. In: Proceedings of the INTERACT '93 and CHI '93 **Conference on Human Factors in Computing Systems. 1993** Presented at: CHI'93; April 24-29, 1993; Amsterdam, The Netherlands p. 206-213.

NIELSON J, *et al.* Why You Only Need to Test With 5 Users. **Norman Group. 2000.** Disponível em: <https://www.nngroup.com/articles/why-you-only-need-to-test-with-5-users/>,

NOTKINS, A. L.; LERNMARK, A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest*, [S.l.], v. 108, n. 9, p. 1247-1252, 2001.

O'GORMAN, W. E. *et al.* The initial phase of an immune response functions to activate regulatory T cells. *J Immunol*, [S.l.], v. 183, n. 1, p. 332-339, 2009.

OHNUMA K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. **Trends in immunology**. 2008;29(6):295-301.

OHNUMA K, et al. CD26 mediates dissociation of Tollip and IRAK-1 from caveolin-1 and induces upregulation of CD86 on antigen-presenting cells. **Molecular and Cellular Biology**. 2005;25(17):7743-57.

OHNUMA K, et al. Role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in human T cell activation and function. **Front Biosci**. 2008;13(2):299.

OIKARINEN, M. *et al.* Detection of enteroviruses in the intestine of type 1 diabetic patients., **Clin Exp Immunol**, v. 151, n. 1, p. 71-75, 2008.

OLIVEIRA RM, DUARTE AF, ALVES D, FUREGATO ARF. Development of the TabacoQuest for computerization of data collection on smoking in psychiatric nursing. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2016;24:e2726.

ORAVECZ T, et al. Inhibition of Th2-type chemokine signaling by CD26-mediated enzymatic cleavage. **Faseb Journal**; 1999:

OSAWA S, et al. Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**. 2016;113:135-42.

OSTMAN, J. *et al.* Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. **J Intern Med**, [S.l.], v. 263, n. 4, p. 386-394, 2008.

PALA L, et al. Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells. **Biochemical and biophysical research communications**. 2003;310(1):28-31.

PALMER, J. P. *et al.* C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. **Diabetes**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 250-264, 2004.

PATTERSON, C. C. *et al.* Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. **Lancet**, [S.l.], v. 373, n. 9680, p. 2027-2033, 2009.

PAUL J, SEIB R, PRESCOTT T. The Internet and clinical trials: background, online resources, examples and issues. **J Med Internet Res** 2005;

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

PENG Y, *et al.* TGF- β regulates in vivo expansion of Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells responsible for protection against diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 2004;101(13):4572-7.

PENNA G, ADORINI L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. **J Immunol** 2000; 164: 2405–2411]

PENNO, G., M. GAROFOLO, AND S. DEL PRATO. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases** 2016.

PETRIE, D. *et al.* Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. **Diabetologia**, [S.l.], v. 59, n. 6, p. 1167-1176, 2016.

POCIOT, F.; LERNMARK, A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. **Lancet**, [S.l.], v. 387, n. 10035, p. 2331-2339, 2016.

POZZILLI P et al: Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. **Horm Metab Res** 2005; 37: 680–683.

PROOST P, et al. Truncation of macrophage-derived chemokine by CD26/dipeptidyl-peptidase IV beyond its predicted cleavage site affects chemotactic activity and CC chemokine receptor 4 interaction. **Journal of Biological Chemistry**. 1999;274(7):3988-93.

RABINOVITCH A, et al IFN-gamma gene expression in pancreatic islet-infiltrating mononuclear cells correlates with autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. The **Journal of Immunology**. 1995;154(9):4874-82.

RABINOVUTCH A, et al . Cytokine gene expression in pancreatic islet-infiltrating leukocytes of BB rats: expression of Th1 cytokines correlates with β -cell destructive insulinitis and IDDM. **Diabetes**. 1996;45(6):749-54.

RAO A , et al. Evolution of data management tools for managing self-monitoring of blood glucose results: a survey of iPhone applications. **J Diabetes Sci Technol** 2010. PMID: 20663461

REINHOLD D, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) induces secretion of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in stimulated mouse splenocytes and thymocytes. **Immunology letters**. 1997;58(1):29-35.

REINHOLD D, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV induce secretion of transforming growth factor- β 1 in PWM-stimulated PBMC and T cells. **Immunology**. 1997;91(3):354-60.

REWERS, M.; LUDVIGSSON, J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **Lancet**, [S.l.], v. 387, n. 10035, p. 2340-2348, 2016.

RICHARDSON, S. J. *et al*. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. **Diabetologia**, [S.l.], v. 52, n. 6, p. 1143-1151, 2009.

RIPER H et al . Web-based self-help for problem drinkers: a pragmatic randomized trial. **Addiction** 2008 Feb;103(2):218-227. [Medline] [CrossRef]

RITTERBAND L et al. Internet Interventions: In Review, In Use, and Into the Future. **Prof Psychol Res** , 2003

ROEP, B. O. The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from cause to cure. **Diabetologia**, [S.l.], v. 46, n. 3, p. 305-321, 2003.

ROSSING, P. *et al.* Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. **BMJ**, [S.l.], v. 313, n. 7060, p. 779-784, 1996.

RUSSELL-MINDA E et al. Health technologies for monitoring and management diabetes: a sistemática review. **J Diabetes Sci Technol** 2009

SAKAGUCHI S, , et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. **Immunological reviews**. 2006;212(1):8-27.

SCHEIBE M, REICHEL T, BELLMANN M, KIRCH W. Acceptance factors of mobile apps for diabetes by patients aged 50 or older: a qualitative study. **Med 2 0**. 2015 Jan-Jun;

SCHITINI, I. et Al. Spring Framework, 2011. Disponível em:
<<http://kenai.com/projects/pos-sistemasjava-jf/sources/pos-java-ufjf-2009-2011/content/02Daves/SpringFramework.doc?rev=48>

SCHONERMARCK U et al. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. **Clinical and experimental rheumatology**. 2000;18(4):457-64.

SCHULZ KF, CHALMERS I, HAYES RJ, ALTMAN DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. **JAMA** 1995 Feb 1;273(5):408-412. [Medline] [CrossRef].

SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa130768491.

SEPA, A. *et al*. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. **Diabetes Care**, v. 28, n. 2, p. 290-295, 2005.

SEPA, A.; FRODI, A.; LUDVIGSSON, J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 28, n. 10, p. 2394-2399, 2005.

SERTKAYA A et al Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Available from: <https://www.aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development> . 2014.

SHERRY, N. *et al*. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protège study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. **Lancet**, [S.l.], v. 378, n. 9790, p. 487-497, 2011.

SHERWIN, R.; JASTREBOFF, A. M. Year in diabetes 2012: the diabetes tsunami. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.l.], v. 97, n. 12, p. 4293-4301, 2012.

SIA C. Imbalance in Th cell polarization and its relevance in type 1 diabetes mellitus. **The Review of Diabetic Studies**. 2005;2(4):182.

SINGH AK, SINGH R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 2017 Apr;10(4):429-442. doi: 10.1080/17512433.2017.1287562.

SJOBERG, S. *et al*. Residual C-peptide excretion is associated with a better long-term glycemic control and slower progress of retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. **J Diabet Complications**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 18-22, 1991.

SKYLER JS, GREENBAUM CJ, LACHIN JM, et al. Type 1 Diabetes TrialNet--an international collaborative clinical trials network. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 2008 Dec.1150:14–

SKYLER, J. S. Cellular therapy for type 1 diabetes: has the time come? **JAMA**, [S.l.], v. 297, n. 14, p. 1599-600, 2007.

SKYLER, J. S. *et al.* Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 1068-1076, 2005.

SKYLER, J. S. Immunotherapy for interdicting the type 1 diabetes disease process. In: PICKUP, J.; WILLIAMS, G. (Ed.). **Textbook of diabetes**. 3. ed. Oxford: Blackwell Publishing: 2003. p. 74.1-74.12.

SKYLER, J. S.; MARKS, J. B. Immune intervention in type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Reviews**, [S.l.], v. 1, p. 15-42, 1993.

SKYLER, J. S.; TYPE 1 DIABETES TRIALNET STUDY GROUP. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. **Ann NY Acad Sci**, [S.l.], v. 1150, p. 190-196, 2008.

SORENSEN IM, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. **Diabetes**. 2012; 1:175–178.

SOSENKO JM, et al. Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the DiabetesPrevention Trial–Type 1. **Diabetes Care** 2008;31:2188–2192;

SOSENKO, J. M. *et al.* Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the diabetes prevention trial–type 1. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 29, n. 3, p. 643-649, 2006.

STANCIKOVA M, et al . Dipeptidyl peptidase IV in patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical and experimental rheumatology**. 1992;10(4):381-5.

STANDARDS of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 38, supl. 1, p. S4, 2015.

STECK, A. K. *et al.* Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 34, n. 6, p. 1397-1399, 2011a.

STECK, A. K. *et al.* Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. **Diabetes**, [S.l.], v. 60, n. 3, p. 1045-1049, 2011b.

STENE, L. C. *et al.* Normal but increasing hemoglobin A1c levels predict progression from islet autoimmunity to overt type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). **Pediatr Diabetes**, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 247-253, 2006.

STEPHANI V, OPOKU D, QUENTIN W. A systematic review of randomized controlled trials of mHealth interventions against non-communicable diseases in developing countries. **BMC Public Health**. 2016;16:572.

STEPHENSON, J.; FULLER, J. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. **Diabetologia**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 278-285, 1994.

STONE SF, et al . Association of increased Hepatitis C virus (HCV)–specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus–HCV-coinfected patients. **The Journal of infectious diseases**. 2002;186(10):1498-502.

TAHARA N, et al. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independently correlated with circulating levels of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) in humans. **Clinical biochemistry**. 2013;46(4-5):300-3.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. **Ann InternMed**, [s.l.], v. 128, n. 7, p. 517-523, 1998.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 329, n. 14, p. 977-986, 1993.

TIAN B, et al. Upregulating CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in pancreatic lymph nodes in diabetic NOD mice by adjuvant immunotherapy. **Transplantation**. 2009;87(2):198-206.

TIAN L et al. Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating β -cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. **Endocrinology**. 2010;151(7):3049-60.

TRACY, S.; DRESCHER, K. M.; CHAPMAN, N. M. Enteroviruses and type 1 diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**, [S.l.], v. 27, n. 8, p. 820-823, 2011.

TRAN J, TRAN R, WHITE JR. Smartphone-based glucose monitors and applications in the management of diabetes: an overview of 10 salient “apps” and a novel smartphone-connected blood glucose monitor. **Clinic Diabetes**. 2012

TRICCO AC, ANTONY J, KHAN PA, et al. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**. 2014;4(12):e005752.

UNGER WW et al : Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. **Eur J Immunol** 2009; 39: 3147–3159

UNO, S. et al. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes. **Diabetologia**, [S.l.], v. 50, n. 3, p. 596-601, 2007.

VAARALA, O. *et al.* Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. **Arch Pediatr Adolesc Med**, [S.l.], v. 166, n. 7, p. 608-614, 2012.

VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 Diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. **Physiol Rev**, [S.l.], v. 91, n. 1, p. 79-118, 2011.

VANDEMEULEBROUCKE E, Gorus FK, Decochez K, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. **Diabetes Metab**. 2009 Sep; 35(4):319–327. [PubMed: 19647467 ;

VEHIK, K. *et al.* Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 31, n. 7, p. 1392-1396, 2008.

VERHEIJDEN MW, JANS MP, HILDEBRANDT VH, HOPMAN-ROCK M. Rates and determinants of repeated participation in a web-based behavior change program for healthy body weight and healthy lifestyle. **J Med Internet Res** 2007;9(1):e1 [FREE Full text] [Medline] [CrossRef];

VINUTO J.. A amostragem em bola de neve na pesquisa qualitativa: um debate aberto. **Temática**. 2014; 22(44): 201- 18.

VIRTANEN, S. M. *et al.* Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to type 1 diabetes. **Diabet Med**, [S.l.], v. 28, n. 8, p. 965-971, 2011.

VIRTANEN, S. M. *et al.* Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. **Am J Clin Nutr**, [S.l.], v. 95, n. 2, p. 471-478, 2012.

VIRZI RA. Refining the test phase of usability evaluation: how many subjects is enough? **Hum Factors** 1992;34(4):457-468.

VISKARI, H. *et al.* Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 35, n. 6, p. 1328-1332, 2012.

VOLKOVA E *et al.* “Smart” ECTs: Development of a smartphone APP for fully automated nutrition-labeling intervention trials. **JMIR Mhealth Uhealth**. 2016;

VON HERRATH, M.; SANDA, S.; HEROLD, K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? **Nat Rev Immunol**, [S.l.], v. 7, n. 12, p. 988-994, 2007.

WAEEL KHAZENI *et al.* Rethinking the Use of Mobile Apps for Dietary Assessment in Medical Research, **Journal of Medical Internet Research**; 2020

WAHLBERG, J. *et al.* Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. **Br J Nutr**, [S.l.], v. 95, n. 3, p. 603-608, 2006.

WANG Q, LONG M, QU H, *et al.* DPP-4 inhibitors as treatments for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **J Diabetes Res**. 2018;2018:1–10.

WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**. 2013;369(14):1327–1335.

WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR, *et al.* EXAMINE: alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**. 2013;369:1327–64.

WILLCOX, A. *et al.* Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. **Clin Exp Immunol**, [S.l.], v. 155, n. 2, p. 173-181, 2009.

WINKLER C *et al.* Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. **Pediatr Diabetes** 2012;

WINSTEAD, C. J.; FRASER, J. M.; KHORUTS, A. Regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T cells selectively inhibit the spontaneous form of lymphopenia-induced proliferation of naive T cells. **J Immunol**, [S.l.], v. 180, n. 11, p. 7305-7317, 2008.

WINZELBERG AJ *et al.* Effectiveness of an **Internet**-based program for reducing risk factors for eating disorders. **J Consult Clin Psychol** 2000;

WINZELBERG AJ, *et al.* Evaluation of a computer-mediated eating disorder **intervention** program. **Int J Eat Disord** 1998 ;

WU, YUAN *et al.* Mobile APP-Based Interventions to Support Diabetes Self-Management: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials to Identify Functions Associated with Glycemic Efficacy. **MIR Mhealth Uhealth**, 2017

XU, P. *et al.* Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 30, n. 9, p. 2314-2320, 2007.

YANG JK, LIN SS, JI XJ, GUO LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. **Acta Diabetol.** 2010;47:193-199

YEN K *et al.* Time motion study in a pediatric emergency department before and after computer physician order entry. **Ann Emerg Med.** 2009;

ZABINSKI MF, *et al.* An interactive **internet**-based **intervention** for women at risk of eating disorders: a pilot study. **Int J Eat Disord** 2001)

ZABINSKI MF, et al. Reducing risk factors for eating disorders: targeting at-risk women with a computerized psychoeducational program. **Int J Eat Disord** 2001;

ZHANG X, ZHOU M, GUO Y, SONG Z, LIU B: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDRPPAR gamma signaling pathway. **Biomed Res Int** 2015; 2015: 157834

ZHANG, Z et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. **Cardiovascular Diabetology** 2017. 16 (1): 31.

ZHAO Y et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2014;99(5):E876-E80.

ZHOU L, DEALMEIDA D, PARMANTO B . Applying a User-Centered Approach to Building a Mobile Personal Health Record APP: Development and Usability Study **JMIR Mhealth Uhealth** 2019;7(7):e13194 doi: [10.2196/13194](https://doi.org/10.2196/13194)

ZHOU L et al. The mHealth APP Usability Questionnaire (MAUQ): Development and Validation Study . **JMIR Mhealth Uhealth** 2019;7(4):e11500 doi: [10.2196/11500](https://doi.org/10.2196/11500)

ZIEGLER AG, REWERS M, SIMELL O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. **JAMA** 2013; 309:2473–9.

ZIEGLER, A. G. *et al.* Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. **JAMA**, [S.l.], v. 290, n. 13, p. 1721-1728, 2003.

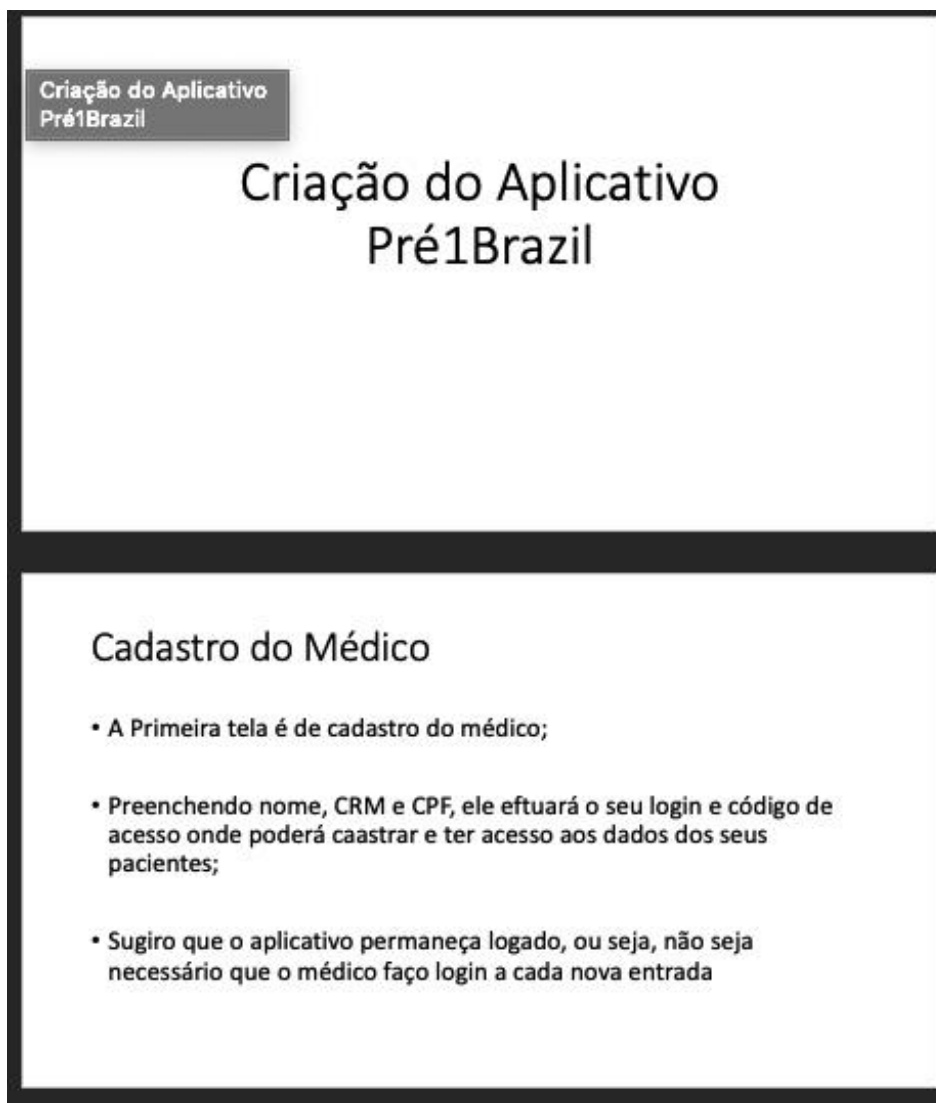
ZIEGLER, A. G. *et al.* On the appearance of islet associated autoimmunity in off spring of diabetic mothers: a prospective study from birth. **Diabetologia**, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 402-408, 1993.

ZIEGLER, A. G.; BONIFACIO, E; BABYDIAB-BABYDIET STUDY GROUP. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. **Diabetologia**, [S.l.], v. 55, n. 7, p. 1937-1943, 2012.

ZIPITIS CS, AKOBENG AK, Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child** 2008 93: 512-517

ZÓKA A et al. Extension of the CD4⁺ Foxp3⁺ CD25⁻/low regulatory T-cell subpopulation in type 1 diabetes mellitus. **Autoimmunity**. 2015;48(5):289-97.

APÊNDICE A: DESENHO DO APP PRE1BRAZIL PROPOSTO PELOS GRUPO DE ESPECIALISTAS



Pré- Tela

- Para que o médico possa preencher o cadastro do paciente, ele precisa ter os seguintes exames em mãos:
 - Glicemia de jejum
 - - A1C (HPLC ou imunoturbidimetria)
 - Dosagem de auto-anticorpos: (Anti-GAD, Anti-ilhota pancreática, Anti-insulina, Anti-transportador de Zinco B A)
 - Na presença de um deles positivos, não é necessário que todos tenham sido testados)
 - Perfil lipídico
 - Peptídeo-C basal e estimulado
 - TOTG
 - - Insulina basal
 - - TSH
 - - Creatinina
 - 25-OHVitD
 - AntiTPO, AntiTG

1ª tela:

1. 1- Nome:
2. 2-Data de nascimento: (após o computador calcular, só entra quem tiver >=18anos e >= 35 anos
3. 3-Sexo: (quando for feminino, aparecer:}
 1. Gestante s/n
 2. Amamentação s/n
 3. Deseja gerar nos próximos 3 anos s/n
4. Glicemia de Jejum (só entra se >=100 e <=124):
 1. Primeiro exame:
 2. Segundo exame:
5. Hemoglobina Glicada por método HPLC ou imunoturbidimetria (só entra se >=5,7% e <=6,4%)
 1. Primeiro exame:
 2. Segundo exame:
6. Data da primeira alteração glicêmica:
7. Presença de auto-anticorpos?
 1. Anti-GAD
 2. Anti-ilhota pancreática
 3. Anti-insulina
 4. Anti-transportador de Zinco BA
8. Usa corticóide?
9. Usa insulina ou qualquer outra terapia HIPOGLUCEMANTE para diabetes ou pré-diabetes?
10. Vem utilizando Vitamina D?
 1. Qual a dose?
 2. Há quanto tempo?
 3. Está sendo utilizado como forma de tratamento para pré-DM?
11. IAC

- Resposta positiva a qq um dos subitens 3, ou Itens 8 ou 9, pct não elegível para tela seguinte;
- Para ser elegível, é preciso q 2 exames estejam alterados, ou seja, 2 glicemias de jejum, ou 2 glicadas, ou 1 glicada e uma glicemia de jejum-
- Basta algum dos exames do item 7 positivos para pct ser elegível
- Se resposta positiva ao Item 9, abrir aba para dizer qual a medicação.
- Os Itens 2,3,6, e 10, 11 devem entrar no ponderamento da randomização da tela seguinte

- Sugiro que após preenchimento das informações, em todas as etapas, apareça ao médico a seguinte mensagem:

- Enviar informações? Após envio, não será possível alterar os dados já cadastrados.

2ª tela:

- Para o paciente que foi elegível, deve aparecer para o médico um PDF com TCLE (que enviarei em anexo) para que o médico possa imprimir e pedir ao paciente para assinar)
- Após o médico marcar TCLE preenchido, vai para a tela de randomização

3ª Tela: Preenchimento dos dados da primeira consulta:

- Estatura:
- Peso:
- PAs:
- PAd:
- Circunferência abdominal (linha média entre arco-costal e crista ilíaca antero-superior):
- Presença de acantose nigricans:
- Infecção nos últimos 3 meses? Se sim, qual:
- Intercorrências nos últimos 3 meses

4ª Tela: exames da primeira consulta

- Glicemia de jejum:
- - A1C (HPLC ou imunoturbidimetria):
- Dosagem de auto-anticorpos: : positivo ou negativo e título
 - Anti-GAD
 - Anti-ilhota pancreática:
 - Anti-insulina:
 - Anti-transportador de Zinco 8 A:
- Perfil lipídico
- Peptídeo-C basal
- - Insulina basal
- - HOMA-B e HOMA-IR
- - TSH
- - Creatinina
- 25-OHvitD
- AntiTPO, AntiTG

5ª tela- Randomização

- O paciente será sorteado para grupo 1 ou grupo 2:
 - Quando sorteado para grupo 1:
 - Iniciar tratamento com nesina (Aloglipitina) 25mg/dia continuamente;
 - Quando sorteado para o grupo 2:
 - Manter seguimento clínico com a periodicidade mínima de consultas e exames trimestrais

Aparecer a seguinte mensagem para o médico:
O paciente deverá retornar em 3 meses com os seguintes exames:

- - Glicemia de jejum
- - A1C (HPLC ou imunoturbidimetria)
- Perfil lipídico
- Peptídeo-C basal
- - Insulina basal
- - HOMA-B e HOMA-IR
- - TSH
- - Creatinina
- 25-OHVitD
- AntiTPO, AntiTG

A partir de então, cada vez que o médico for consultar o paciente, ele deverá alimentar o banco de dados com as 2 telas seguintes:

- **Medicações em uso:**
- **Atividade Física: Se sim, qual**
- **Peso:**
- **PAs:**
- **PAd:**
- **Circunferência abdominal (linha média entre arco-costal e crista ilíaca antero-superior):**
- **Presença de acantose nigricans:**
- **Infecção nos últimos 3 meses? Se sim, qual:**
- **Intercorrências nos últimos 3 meses (incluindo eventos adversos)**

- Glicemia de jejum
- - A1C (HPLC ou imunoturbidimetria)
- Perfil lipídico
- Peptídeo-C basal
- - Insulina basal
- - HOMA-B e HOMA-IR
- - TSH
- - Creatinina
- 25-OHVitD
- AntiTPO, AntiTG

Sempre que preenchido as 2 telas anteriores, aparecer a mensagem dos exames para a próxima consulta em 3 meses:

- O paciente deverá retornar em 3 meses com os seguintes exames:
- - Glicemia de jejum
- - A1C (HPLC ou imunoturbidimetria)
- Perfil lipídico
- Peptídeo-C basal
- - Insulina basal
- - HOMA-B e HOMA-IR
- - TSH
- - Creatinina
- 25-OHVitD
- AntiTPO, AntiTG

Para os pacientes randomizados para o grupo 1, aparecer para o médico, além dos exames a serem solicitados para a próxima consulta, também a seguinte mensagem:
-MANTER O USO DE
ANLOGLIPTINA 25MG/DIA

APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO DE VALIDAÇÃO DO APP PRE1BRAZIL
QUESTIONÁRIO DE VALIDAÇÃO DO APP PRE1BRAZIL

SESSÃO 1- AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA

- Idade: _____
- Gênero: _____
- Tempo de atuação em endocrinologia: _____
- Maior grau de formação acadêmica (Residência médica; Mestrado, Doutorado, Pós doutorado) _____
- Mestrado na área de Diabetologia?_ (SIM OU NÃO) _____
- Doutorado na área de Diabetologia?_ (SIM OU NÃO) _____
- Atuação prévia como médico pesquisador? (SIM OU NÃO) _____
- Atuação prévia como médico pesquisador na área de Endocrinologia e Metabologia? (SIM OU NÃO) _____
- Uso prévio de APPs desenvolvidos para área da saúde? (SIM OU NÃO) _____
- Atendimento prévio de algum paciente portador de DM1 estágio 1 ou 2 (presença de pelo menos um autoanticorpo contra ilhotas pancreáticas associado ou não disglícemia definida por valores de glicemia de jejum entre 100-124mg / dL (inclusive) e / ou A1c entre 5,7% -6,4% sem uso de insulina)? SIM OU NÃO) _____

SESSÃO 2- AVALIAÇÃO DO APLICATIVO

Bloco 1: Avaliação de Funcionalidade e Usabilidade

Atribua, de acordo com sua opinião, um valor de 1 a 5 a cada uma das afirmativas abaixo, sendo:

1-Concordo Fortemente;

2-Concordo;

3- Concordo Parcialmente;

4-Discordo;

5- Discordo Fortemente. Por favor, solicitamos seu feedback aos itens que julgarem pertinentes

- O nome do domínio da aplicação (pre1brazil.com.br) é adequado e de fácil memorização. _____
- O uso de ferramentas de internet acessadas através de um link (pre1brazil.com.br) é mais prático quando comparado a ferramentas que necessitem baixar um aplicativo IOS ou ANROID para seu funcionamento. _____
- O aplicativo é fácil de usar. _____
- A forma de apresentação dos dados dentro APP PRE1BRAZIL é clara e organizada. _____
- O aplicativo reconheceu adequadamente e forneceu informações para me informar o andamento da minha ação _____.
- As informações no aplicativo estavam bem organizadas, para que eu pudesse entender facilmente as informações que precisava fornecer. _____

- A passagem de uma tela para outra dentro do APP ocorreu de forma rápida. _____
- A quantidade de tempo envolvida no uso deste aplicativo foi adequada para mim. _____
- No geral, estou satisfeito com este aplicativo. _____

Bloco 2: Avaliação de Utilidade e Eficiência

Atribua, de acordo com sua opinião, um valor de 1 a 5 a cada uma das afirmativas abaixo, sendo:

1-Concordo Fortemente;

2-Concordo;

3- Concordo Parcialmente;

4-Discordo;

5- Discordo Fortemente. Por favor, solicitamos seu feedback aos itens que julgarem pertinentes

- O APP é útil para facilitar a sua participação como médico pesquisador.

- É aceitável a realização de pesquisas de forma remota através deste aplicativo.

- O APP é eficaz para reduzir os custos da realização de uma pesquisa clínica _____
- O APP é uma maneira eficaz de aumentar o recrutamento de pacientes. _____

APÊNDICE C- ARTIGO “EMERGING ROLES OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS IN DELAYING THE PROGRESSION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS”

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

Dovepress





open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Delaying the Progression of Type 1 Diabetes Mellitus

This article was published in the following Dove Press journal:
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

Jaquellyne Gurgel Penaforte-Saboia ^{1,2}
Carlos Eduardo Barra Couri³
Natasha Vasconcelos Albuquerque^{1,4}
Vanessa Lauanna Lima Silva⁵
Natália Bitar da Cunha Olegario ^{1,2}
Virgínia Oliveira Fernandes ^{1,2,4}
Renan Magalhães Montenegro Junior ^{1,2,4}

¹Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ²Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ³Center for Cell-Based Therapy, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁴Department of Community Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ⁵Department of Clinical Medicine, Hospital and Maternity Dra Zilda Arns Neumann, Fortaleza, Brazil

Abstract: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) results from the immune cell-mediated destruction of functional pancreatic β -cells. In the presymptomatic period, T1DM is characterized by the presence of two or more autoantibodies against the islet cells in patients without glycemic decompensation. Therapeutic strategies that can modify the autoimmune process could slow the progression of T1DM. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) or CD26, a multifunctional serine protease with a dual function (regulatory protease and binding protein), can modulate inflammation and immune cell-mediated β -cell destruction. CD26 is involved in T-cell co-stimulation, migration, memory development, thymic maturation, and emigration patterns. DPP-4 degrades the peptide hormones GLP-1 and GIP. In addition to regulating glucose metabolism, DPP-4 exerts anti-apoptotic, regenerative, and proliferative effects to promote β -cell mass expansion. GLP-1 receptor signaling may regulate murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T-cells. In patients with T1DM, the serum DPP-4 activity is upregulated. Several studies have suggested that the upregulated DPP-4 activity is correlated with T1DM pathophysiology. DPP-4, which is preferentially expressed on the Th1 surface, can promote the polarization of Th1 immunity, a prerequisite for T1DM development. CD26 inhibition can suppress T-cell proliferation and Th1 cytokine production and stimulate tumor growth factor beta-1 (TGF- β 1) secretion, which plays an important role in the regulation of autoimmunity in T1DM. Studies on humans or animal models of T1DM have suggested that DPP-4 inhibitors can improve β -cell function and attenuate autoimmunity in addition to decreasing insulin dependence. This review summarizes the emerging roles of DPP-4 inhibitors in potentially delaying the progression of T1DM.

Keywords: CD26, type 1 diabetes mellitus, autoimmunity, autoantibodies, therapeutic targets, prevention

Introduction


Type 1 diabetes mellitus (T1DM), a chronic disease, results from the immune-mediated destruction of functional pancreatic β -cell mass.¹ Insulinitis is characterized by an inflammatory response that mainly involves CD8+ T-cells, CD68+ macrophages, CD4+ T-cells, CD20+ B lymphocytes, and CD138 plasma cells. The imbalance among the effector regulatory T-cells contributes to the development of insulinitis.² Consequently, insulinitis leads to the enhanced production of cytokines, such as interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF α) along with the activation of innate immunity and the secretion of other inflammatory factors, such as interleukin 1 beta (IL-1 β), induce β -cell death.³

Correspondence: Renan Magalhães Montenegro Junior
Federal University of Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo s/n, Fortaleza, 60430-270, Ceará, Brazil
Tel +55 8533668600
Fax +55 85 3366-8619
Email renanmjr@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress    
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S294742>

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2021:14 565–573

565

 © 2021 Gurgel Penaforte-Saboia et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

APÊNDICE D- ARTIGO “EFFECTS OF ALOGLIPTINA, A DDP4-I ON RETARD PROGRESSION OF STAGE 2 TYPE 1 DIABETES: PROTOCOL FOR THE PRE1BRAZIL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL”

EFFECTS OF ALOGLIPTINA, A DDP4-I ON RETARD PROGRESSION OF STAGE 2 TYPE 1 DIABETES: PROTOCOL FOR THE PRE1BRAZIL RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Abstract

Background: The incidence of type 1 diabetes (T1DM) is increasing exponentially. There is no curative therapy for T1DM, however, the search for safe therapies capable of delaying the autoimmune destruction and protecting the remaining β cells must be stimulated. Dipeptidyl peptidase-4 (iDDP-4) inhibitor drugs show promise in modulating inflammation and β -cell destruction. Our aim is to assess the effect of alogliptin, an iddp4, in delaying the progression to symptomatic disease in Brazilian patients with stage 2T1DM patients.

Methods/Design: A two-years, two-arm, multicenter, randomized, open-label study of clinical intervention with iDDP4 in stage 2 T1DM patients aged 18 to 35 years will be conducted remotely via a custom “PRE1BRAZIL” web application (App) developed for this study. This App will support all trial phases, from enrollment to report adverse events. We intend to recruit 130 patients with a 1:1 allocation in treatment group (alogliptin 25mg/day + quarterly clinical and laboratory evaluation) or control group (quarterly clinical and laboratory assessment only). Patients will be randomized in a fully automated way through PRE1BRAZIL. The outcome will be the rate of progression to stage 3 T1DM. Secondary outcomes will include (change from baseline and final value): A1c, fasting and during 2-h oral glucose tolerance test (OGTT) glucose levels; fasting and at 120 minutes OGTT C-peptide levels. For patients who progress to stage 3, we will assess the dose of exogenous insulin requirements, IDAA1c, and incidence of diabetes ketoacidosis.

Discussion: This is the first randomized controlled trial (RCT) assessing the impact of alogliptin in pre symptomatic stage of T1DM. This RCT will provide evidence on the effectiveness of iDPP4 in the secondary prevention of T1DM. The use of “PRE1BRAZIL” web application in this RCT expected to increase enrollment as well reduce costs of this study.

Keywords: type 1 diabetes; web applications, DPP4i, stage 2 T1DM

APÊNDICE E- ARTIGO “PRE1BRAZIL, A WEB APP DESIGNED TO SUPPORT A CLINICAL TRIAL IN AN INTERVENTION STUDY WITH DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS (IDPP-4) IN TYPE 1 STAGE 2 DIABETES PATIENTS”

PRE1BRAZIL, a web APP designed to Support a Clinical Trial in an Intervention Study with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors (iDPP-4) in Type 1 stage 2 Diabetes Patients

Jaquellyne Gurgel Penaforte-Saboia ^{1,2}, Renan Magalhães Montenegro Junior ^{1,2,4}, Carlos Eduardo Barra Couri ³, Natasha Vasconcelos Albuquerque ^{1,4}, Natalia Bitar da Cunha Olegário ^{1,2}, Virginia Oliveira Fernandes ^{1,2,4}, Felipe Guedes Ricarte Alves ⁵, Ana Paula Dias Rangel Montenegro ^{1,2}

Affiliations

1. Clinical Research Unit, Walter Cantidio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.
2. Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.
3. Center for Cell-Based Therapy, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
4. Department of Community Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.
5. Department of Anesthesiology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Aims: To develop and validate the PRE1BRAZIL, a web application (“App”) designed to perform an automated randomized clinical trial (RCT) with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4) in patients with stage 2 type 1 diabetes (T1DM).

Methods: The RCT protocols guided the design of non-functional App requirements. A user-centered development approach was used. The App functional project was divided into two components: the web questionnaire, where patients' data will be entered; and the Web Control Panel (WBC) that will display and export the data to a spreadsheet. FrontEnd, BackEnd, and Database are the three WBC components. After web App design and development, a validation study was performed with 20 evaluators.

Results: The validation test results showed a high usability and efficiency of the App, with high agreement rating between expert judges and target users. This app is able to support all RCT phases, from enrollment and randomization to report adverse events.

Conclusions: This is the first web App developed and validated to support a fully automated T1DM prevention trial. This App is expected to optimize patient allocation, data analysis, and reduce trial costs.

Keywords: asymptomatic type 1 diabetes mellitus, web application, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, prevention automatized trial.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

- DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA ALOGLIPTINA NA PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1.
Pesquisador Responsável: jaquellyne gurgel penaforte saboia
Contato Público: Natasha Vasconcelos Albuquerque
Condições de saúde ou problemas estudados: diabetes mellitus tipo 1
Descritores CID - Gerais: Diabetes mellitus insulino-dependente
Descritores CID - Específicos: Diabetes mellitus insulino-dependente
Descritores CID - da Intervenção: Diabetes mellitus insulino-dependente
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 17/07/2020



- DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Cidade: FORTALEZA

- DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5054 - UFC - Universidade Federal do Ceará / PROPESQ-UFC
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Telefone: (85)3366-8344
E-mail: comepe@ufc.br

- CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

- CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

Nome: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do
Cidade: FORTALEZA
