



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente Área de Oncologia – Mestrado Profissional

[Análise do monitoramento remoto por meio de uma solução digital de eventos adversos imunomediados em pacientes com câncer tratados com imunoterapia no A. C. Camargo Cancer Center]

Trabalho Aplicado apresentado ao Programa de Pós- Graduação de Mestrado Profissional na área de Cuidados oncológicos centrados no paciente da Fundação Antônio Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Prof. Dr. José Augusto Rinck Júnior

Pós-Graduando: Diego Furiato Gomes da Cruz

Nível: Mestrado

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Rinck Júnior

São Paulo, 2024

Cruz, Diego Furiato Gomes da.

Análise do monitoramento remoto por meio de uma solução digital de eventos adversos imunomediados em pacientes com câncer tratados com imunoterapia no A. C. Camargo Cancer Center. / Diego Furiato Gomes da Cruz. São Paulo, 2024.

65f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: José Augusto Rinck Júnior.

1. Imunoterapia, 2. Monitoramento remoto, 3. Eventos adversos

CDU 616

Nome: Nicholas Pascuotte Filippetti

Título: Avaliação dosimétrica nos retalhos microcirúrgicos em pacientes tratados por câncer de cavidade oral e orofaringe através da técnica de Radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT).

Aprovado em: 15 / 10 /2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Antônio Cassio Assis Pellizzon

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Genival Barbosa

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Levy Anderson

Instituição: UNIP

Membro da banca: Dra. Kelly Marinho

Instituição: UNIP

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus e Nossa Senhora por ter me dado discernimento nesta trajetória.

A minha família de maneira especial ao meu pai e minha mãe alfabetizados até o ensino fundamental incompleto, mas sempre me estimularam e ensinaram que jamais eu deveria deixar de estudar ou de desistir.

As minhas irmãs e cunhados que me incentivaram, e muitas das vezes enxergarem em mim, uma fonte de inspiração.

A minha esposa que durante toda essa trajetória segurou na minha mão e disse que daria certo, que nós conseguiríamos, que me acalmou e disse para eu confiar.

E claro a minha filha Liz, recém chegada e que veio como um combustível para minha vida.

E ao meu orientador, que durante esta jornada me ensinou a ser crítico e avaliador. E que sempre esteve à disposição para ensinar.

RESUMO

Cruz, Diego Furiato Gomes. Análise do monitoramento remoto por meio de uma solução digital de eventos adversos imunomediados em pacientes com câncer tratados com imunoterapia no A. C. Camargo Cancer Center [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: Os *Immune Checkpoint Inhibitors* são anticorpos monoclonais que modulam o sistema imune com atuação terapêutica em várias neoplasias, com bem menos efeitos colaterais do que uma quimioterapia. A maioria dos eventos adversos são leves e de fácil manejo, mas há necessidade de imediata detecção para diminuir o risco de evolução para eventos graves, necessitando de interrupção e até de suspensão definitiva, o que pode comprometer os resultados terapêuticos. A disseminação do celular, da internet e da saúde digital trouxeram a demanda por monitoramentos remotos e ágeis nos dias atuais. Objetivo: Validar o impacto e a eficácia para controle dos eventos adversos por monitoramento remoto (aplicativo Carmen). Metodologia: Estudo analítico, observacional, unicêntrico, de coorte retrospectivo para comparação entre pacientes que realizaram imunoterapia e que foram (em 2021/2022) ou não (em 2017/2018) monitorados pelo aplicativo remoto, a fim de avaliar diferença entre desfechos relacionados à toxicidade. Resultados: Foram 197 pacientes (91 grupo controle; 106 do grupo app). Características como idade, sexo, tipos de tumores são comparáveis entre os dois grupos, porém estágio clínico IV e tratamentos com intuito paliativos foram mais prevalentes no grupo controle, enquanto combinações terapêuticas com *Immune Checkpoint Inhibitors* no grupo app. Eventos adversos em 71,4% no grupo controle e 75,5% no do app ($p=0,631$). Toxicidade $\geq$ Grau 3, 4 no controle e 13 no do app. Uso de corticóide 17,6% no grupo controle x 24,5% no app. Interrupção definitiva e/ou temporária foi de 12,4% x 7,6%, respectivamente. Não houve diferença entre as vindas ao pronto socorro ou necessidade de internação, mas nenhum paciente do grupo app necessitou de UTI e a mediana de internação diminuiu de 10 para 6 dias. A taxa de adesão ao app foi 37,7%. Discussão: Apesar do grupo app estar sob maior risco de eventos adversos, pelo uso de combinações com *Immune Checkpoint Inhibitors*, não houve diferença entre os números de eventos adversos ou vindas à emergência, mas usou mais corticoide e não necessitou de UTI, além de ter menores interrupções de tratamento e duração de

internação. Conclusão: O uso do app, pode auxiliar no manejo dos eventos adversos e complicações mais graves, mas ainda requer estratégias nas suas formas para maior aderência entre os pacientes e monitoramento em tempo real.

Palavras chaves: Imunoterapia, Câncer, Monitoramento remoto, Saúde digital e Eventos adversos

ABSTRACT

Cruz, Diego Furiato Gomes. Analysis of remote monitoring through a digital solution of immune-mediated adverse events in cancer patients treated with immunotherapy at the A. C. Camargo Cancer Center [Dissertation]. São Paulo; Antônio Prudente Foundation; 2024.

Introduction: Immune Checkpoint Inhibitors are monoclonal antibodies that modulate the immune system with therapeutic action in various neoplasms, with fewer side effects than chemotherapy. Most adverse events are mild and easy to manage, but there is a need for immediate detection to reduce the risk of progression to serious events, the need for interruption and even definitive suspension, which can compromise therapeutic results. The spread of cell phones, the internet and digital health have brought demand for remote and agile monitoring nowadays. Objective: Validate the impact and effectiveness of controlling adverse events through remote monitoring (Carmen application). Methodology: Analytical, observational, single-center, retrospective cohort study to compare patients who underwent immunotherapy and who were (in 2021/2022) or not (in 2017/2018) monitored by the remote application, in order to evaluate the difference between outcomes related to toxicity of immunotherapy. Results: There were 197 patients (91 control group; 106 in the app group). Characteristics such as age, sex, and tumor types were comparable between the two groups, but clinical stage IV and treatments with palliative intent were more prevalent in the control group, while therapeutic combinations with Immune Checkpoint Inhibitors were more prevalent in the app group. Adverse events in 71.4% in the control group and 75.5% in the app group ($p=0.631$). Toxicity $\geq$ Grade 3, 4 in controls and 13 in the app. Corticosteroid use 17.6% in the control group x 24.5% in the app. Permanent and/or temporary interruption was 12.4% x 7.6%, respectively. There was no difference between visits to the emergency room or need for hospitalization, but no patient in the app group required ICU and the median hospitalization decreased from 10 to 6 days. The app adoption rate was 37.7%. Discussion: Although the app group was at greater risk of adverse events, due to the use of combinations with Immune Checkpoint Inhibitors, there was no difference between the number of adverse events or visits to the emergency room, but they used more corticosteroids and did not require ICU and had fewer interruptions treatment and length of stay. Conclusion: The use of the app can help in the management of adverse events and

more serious complications, but it still requires strategies in its forms for greater adherence among patients and real-time monitoring.

Keywords: Immunotherapy, Cancer, Remote monitoring, Digital health and Adverse events

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: População do estudo.....	28
------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descritiva dos grupos.....	30
Tabela 2: Taxa de resposta.....	32
Tabela 3: Eventos Adversos.....	33
Tabela 4: Avaliação da toxicidade.....	34
Tabela 5: Discriminação de eventos adversos (EA).....	34
Tabela 6: Uso de corticóides.....	35
Tabela 7: Interrupção do tratamento.....	36
Tabela 8: Comparecimento a emergência, internação enfermagem e unidade de terapia intensiva.....	37
Tabela 9: Óbitos.....	38
Tabela 10: Vivos.....	39
Tabela 11: Adesão ao app.....	39
Tabela 12: Tipos de alerta.....	40
Tabela 13: Resumo dos resultados encontrados.....	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ICI	<i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
imRECIST	<i>Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
PD-1	<i>Programmed Cell Death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Cell Death Ligand 2</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
EA	Eventos adversos
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
EAIRs	Eventos Adversos Imuno Relacionados
OMS	Organização Mundial da Saúde
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EC	Estágio Clínico
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
G4	Grau 4
MRRP	Medidas Resultado Relatado pelo Paciente
App	Application
IMD	Intensidade Média da Dose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Epidemiologia do câncer	12
1.2 Diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer	12
1.3 <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i> no tratamento do câncer, efeitos terapêuticos e adversos	14
1.4 Conectividade: do acesso à informação à monitorização da saúde	18
1.5 Os ICIs no A. C. Camargo Cancer Center	20
2 OBJETIVOS	23
2.1 Objetivo geral	23
2.2 Objetivos específicos	23
3 METODOLOGIA	24
4 RESULTADOS	28
4.1 Seleção da população do estudo	28
4.2 Descritiva dos grupos	29
4.2.1 Característica de cada grupo	29
4.2.2 Análise da taxa de resposta	31
4.2.3 Classificação dos eventos adversos	32
4.2.4 Uso de corticóides	35
4.2.5 Comparecimento a emergência	36
4.2.6 Aplicações medicamentosas	38
4.2.7 Óbito	38
4.2.8 App Carmen	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO	52
7 REFERÊNCIAS	53
ANEXOS	
Anexo 1 Carta da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP	62
Anexo 2 Termo de consentimento aplicado para instalar o app Carmen	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer

Câncer é um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância, e surge a partir de uma alteração genética, ou seja, de uma alteração no ácido desoxirribonucleico (ADN) da célula (Instituto Nacional de Câncer, 2021).

Os tipos de câncer, excetuando-se pele não melanoma, mais comum no mundo são mama, pulmão, colorretal, próstata e estômago (Globocan, 2022), e no Brasil mama, próstata, cólon e reto, traqueia brônquio e pulmão e colo do útero (Instituto Nacional de Câncer, 2021).

Pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa no Brasil para 2023 aponta que ocorrerão 704.080 casos novos de câncer (483.590, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente 220.490, seguido pelos cânceres de mama (73.610), próstata (71.730), cólon e reto (45.630), pulmão 32.560 e estômago 21.480 (Instituto Nacional de Câncer, 2023).

Segundo o relatório da *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, produzido pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), estima-se que em 2045 serão diagnosticados 30,2 milhões de novos casos em todo o mundo de câncer, sendo 16 milhões para homens e 14,3 milhões em mulheres, com taxa de mortalidade de 16,8 milhões de mortes por câncer no mundo. Para o Brasil a estimativa para 2045 é de 1,06 milhões casos, sendo 568 mil para homens e 491 mil em mulheres, com taxa de mortalidade de 501 mil mortes por câncer (Globocan, 2022).

Estima-se que a taxa de mortalidade para 2045 na população mundial em ambos os sexos ocorreria com maior prevalência no câncer de traqueia brônquio e pulmão, fígado e ductos biliares intra hepáticos, estômago, mama e cólon. Na população brasileira será câncer de traqueia, brônquio e pulmão, próstata, mama, cólon e estômago exceto pele não melanoma em ambos os casos (Globocan, 2022).

1.2 Diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer

O diagnóstico precoce é uma das estratégias com maior impacto no combate ao câncer. São ações destinadas a identificar a doença em estágio inicial a partir de sintomas

e/ou sinais clínicos, sendo uma estratégia que possibilita terapias muitas vezes mais simples e efetivas, ao contribuir para a redução do estágio de apresentação do câncer. O rastreamento é a realização de testes ou exames diagnósticos em populações ou pessoas assintomáticas, com a finalidade de diagnóstico precoce (prevenção secundária), enquanto que a identificação e controle de fatores de riscos impedem ou diminuem a chance de desenvolver o câncer (prevenção primária). Ambas estratégias têm como objetivo final reduzir, respectivamente, a mortalidade e a incidência do câncer (Instituto Nacional de Câncer, 2010).

O estadiamento do câncer significa avaliar seu grau de disseminação, o que permite estabelecer grupos prognósticos. Para tal, há regras internacionalmente estabelecidas, que levam em consideração localização, tamanho do tumor, invasão linfática, metástases à distância, diagnóstico histopatológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas, duração dos sinais e sintomas, sexo e idade do paciente. O mais utilizado e preconizado pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) é o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases a distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente, gerando agrupamentos chamados de estágio clínico (EC) que vão de 0 a IV, podendo ter subdivisões prognósticas (Instituto Nacional de Câncer, 2021).

As principais modalidades de tratamento oncológico são cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, radiofármacos, terapias alvos, transplante de medula óssea e imunoterapia. A cirurgia consiste na retirada do tumor, quando indicada, sendo sua intenção curativa quando remove totalmente o tumor, ou paliativa, quando não o faz por completo; e ainda pode em alguns casos realizar uma melhor averiguação do estadiamento tumoral. Radioterapia é um tratamento no qual se utilizam radiações ionizantes para eliminar as células do tumor ou impedir que elas se multipliquem, podendo ser realizada em conjunto com a quimioterapia ou até mesmo com imunoterapia e hormonioterapia. Hormonioterapia é outra modalidade de tratamento sistêmico que diminui os níveis de hormônios ou bloqueiam suas ações, trazendo em tumores específicos diminuição de proliferação celular (Instituto Nacional de Câncer, 2021). Radiofármacos têm como principal característica o uso

de substâncias radioativas, utilizadas na medicina nuclear para diagnóstico, mas que também podem ter função terapêutica (FARIA 2016). Terapia alvo é um tratamento sistêmico que utiliza medicamentos direcionados a alvo moleculares na superfície ou no interior das células neoplásicas que contribuem para a carcinogênese (Reyes-Habito et al., 2014).

A imunoterapia começou no final do século XIX, quando o cirurgião William Coley relatou que uma injeção de bactérias mortas em locais de sarcoma poderia levar ao encolhimento do tumor, ao promover uma reação inflamatória sistêmica. Nas décadas de 70 e 80 surgiram estudos com o uso de Bacilo de Calmette Guérin (BCG), que também acabava promovendo uma reação inflamatória inespecífica na bexiga, diminuindo a chance de recidivas de tumores superficiais de forma significativa, sendo utilizado até hoje. Uma outra forma, embora também inespecífica, era injetar substâncias que fazem a comunicação entre as células do sistema imune, chamadas de citocinas, como interleucinas / interferon, para novamente promover uma reação imunológica sistêmica e assim tratar alguns tumores como melanoma e rim (Zhang, 2018). A maioria destes tratamentos que interagem com o sistema imunológico, eram no entanto extremamente tóxicos e com benefícios, ainda que duradouro, numa parcela muito pequena dos pacientes com câncer.

Em 2018 o prêmio Nobel de medicina foi para o americano James P. Allison e o japonês Tasuku Honjo pelas descobertas de mecanismos de controles do sistema imunológico, o que gerou o desenvolvimento de drogas que atuavam nestes sistemas, como os *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICIs), que permitiram às imunoterapias elevarem-se a outros patamares de eficácia no tratamento do câncer (Sociedade Brasileira de Imunologia, 2018).

1.3 *Immune Checkpoint Inhibitors* no tratamento do câncer, efeitos terapêuticos e adversos

Os *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICIs) são anticorpos monoclonais direcionados a alvos como *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), *Programmed Cell Death-1* (PD-1), *Programmed Cell Death Ligand 1* (PD-L1), proteínas de *checkpoint* que previnem a resposta imune excessiva, influenciam na resposta corporal contra as células tumorais, revitaliza células imunes suprimidas, fomentando resposta imune antitumoral. Por se tratar de vias de *checkpoint* de ativação de células T, atuam em diferentes estágios da resposta imune antitumoral, sendo CTLA-4 em estágios iniciais da ativação das células T dentro do

linfonodo, ao mesmo tempo em que a via PD-1/PD-L1 atua nos estágios propriamente efetores da resposta imune antitumoral no microambiente do tumor (Davies et al., 2017).

Os ICIs tornaram-se recentemente a base do tratamento para uma variedade de neoplasias (SPIERS et al. 2019). Contra o (CTLA-4), o Ipilimumabe, um anticorpo anti-CTLA-4, foi aprovado para uso em pacientes com melanoma avançado, com base em uma melhora significativa na sobrevida geral, o que à época foi um marco, inaugurando uma nova era da imunoterapia e no tratamento do melanoma. Outros anticorpos anti-CTLA-4, como tremelimumabe, também já surgiram, especialmente para combinação com outros ICIs como anti-PD-1/PDL-1 (Waldman et al., 2020).

O desenho de anticorpos monoclonais direcionados ao PD-1 ou ao PD-L1 têm se mostrado muito promissores em várias doenças malignas. Nivolumabe, pembrolizumabe, cemiplimabe e dostarlimabe, todos direcionados a PD-1 e atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe, direcionados a PD-L1, foram aprovados em várias indicações tumorais (por exemplo, melanoma, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células Merkel, câncer endometrial) e a lista só tem aumentado nos últimos anos, bem como em tumores sólidos independente do tipo, só pelo fato de terem alta instabilidade de microsatélites ou disfunções dos genes de reparo, numa indicação agnóstica (Naidoo et al., 2016).

Embora os ICIs representem um tipo de imunoterapia com bem menos efeitos colaterais que uma quimioterapia ou mesmo que imunoterápicos inespecíficos como interleucina 2 e interferon, eles não são isentos de eventos adversos (EA) (Davies et al., 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019) classifica eventos adversos como incidentes que ocasionam danos não intencionais em virtude da assistência e não decorrente da evolução natural da doença de base do paciente.

Os ICIs atuam em mecanismos que regulam a resposta das células T ao antígeno. A ativação das células T requer dois sinais: reconhecimento do antígeno pelo receptor da célula T e coestimulações. Para o primeiro sinal, o reconhecimento do antígeno ocorre no contexto das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade nas células apresentadoras de antígenos (CAA). A coestimulação ocorre entre moléculas ligadas à membrana em células T e às CAA, com a interação de moléculas CD28 de células T com moléculas CD80/86 das CAAs ,

um evento chave de coestimulação. Um sinal co-inibitório pode ocorrer com a ligação do receptor CTLA-4 na célula T CD25+CD4+ a CD80/86 ou ligação de PD-1 no célula T periférica para PD-L1 ou PD-L2 em um CAA; ambas as vias resultam na regulação negativa das respostas imunes. As células tumorais podem escapar do reconhecimento do sistema imunológico através da regulação positiva de PD-L1 ou PD-L2 na superfície das células tumorais para se ligarem às células T CD8+, resultando na regulação negativa da resposta imune. (Weinmann e Pisetsky, 2019).

O bloqueio dos efeitos inibitórios do CTLA-4, PD-1 e PD-L1, estimula a imunidade anti tumoral mediada por células T, liberando a ativação antitumoral do sistema imunológico e aumentando as respostas contra células neoplásicas. Mas os ICIs também fazem com que o sistema imunológico reconheça e ataque não somente células tumorais, mas células normais, podendo ocorrer uma condição autoimune, num reconhecimento de antígenos comuns às células tumorais e às células normais (Davies et al., 2017), e assim esta estimulação excessiva do sistema imunológico pode provocar o surgimento de efeitos adversos imunomediados. Tais reações geram, então, os eventos adversos mais comuns em pele, intestino, sistema endócrino, pulmão e músculo esquelético, enquanto as reações adversas cardiovasculares e neurológicas ocorrem com menor frequência. Embora as reações sejam na maioria de grau leve ou moderado, alguns pacientes podem desenvolver reações graves ou fatais, que requerem medidas terapêuticas com uso de esteroides, e até de imunossupressores mais potentes, sendo necessário por vezes suspensão temporária ou permanente do ICI (Santos et al., 2021).

Num primeiro estudo de fase III que avaliou pacientes que realizaram tratamento com nivolumabe e ipilimumabe combinados ou em monoterapia para melanoma não tratado, observou-se que eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau ocorreram em 95,5% no grupo nivolumabe + ipilimumabe, 86,2% no grupo ipilimumabe e 82,1% no grupo nivolumabe. A incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi maior no grupo nivolumabe + ipilimumab 55,0%, no grupo ipilimumab 27,3% e no grupo nivolumab 16,3%. Os eventos adversos mais comuns no grupo nivolumabe + ipilimumabe foram diarreia em 44,1% dos pacientes, fadiga em 35,1% e prurido em 33,2% (Larkin et al., 2015).

Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau que levaram à descontinuidade ocorreu em 36,4% no grupo nivolumabe + ipilimumabe, 14,8% no grupo

ipilimumabe e em 7,7% no grupo nivolumabe, sendo os eventos mais comuns diarreia (em 8,3%, 4,5% e 1,9%, respectivamente) e colite (em 8,3% e 7,7% e 0,6%, respectivamente) (Larkin et al.,2015).

De uma forma geral como demonstrado em outros estudos que se seguiram, agentes anti-PD-1 ou anti-PD-L1, quando utilizados em monoterapia, resultam em menor risco de desenvolvimento de eventos adversos (EA) quando comparados ao agente anti-CTLA-4, há exceções como disfunções tireoidianas que são mais frequentemente observadas com o agente PD-1. Por sua vez, estratégias de combinação buscando maiores taxas de efetividade, possuem também acréscimo significativo nas toxicidades. Além disso, EAs também variam de acordo com o tipo de neoplasia em tratamento (Wainstein et al., 2017).

Devido ao mecanismo de ação, os ICIs associam-se a eventos adversos imuno relacionados (EAIR) que costumam ser de baixo grau e de fácil manejo quando prontamente identificados e tratados. A terapia combinada anti-CTLA-4 e anti-PD-1/anti-PD-L1 favorece maior risco quando comparadas isoladamente, podendo ter um acréscimo de 20% mais risco ao paciente. Com os anti-CTLA-4, há uma relação da dose com o risco maior de EAIR, fato não observado com os antiPD-1/PD-L1. Estudos clínicos relatam taxa geral de eventos em até 90% dos pacientes recebendo monoterapia, no entanto, a incidência de toxicidades em graus elevados com impacto na continuidade do tratamento ou no dia a dia do paciente foi geralmente muito menor, especialmente com anti-PD- 1 ou anticorpos PD-L1 (Davies et al., 2017).

Eventos adversos podem envolver qualquer órgão, porém toxicidades na pele, cólon, órgãos endócrinos, fígado e pulmões são as que predominam. Estes efeitos secundários são geralmente reversíveis, mas podem ser fatais em alguns casos. Por vezes, as manifestações podem ser subclínicas (Haanen et al., 2018).

Embora a maioria dos EAs seja leve e de fácil manejo, eles devem ser imediatamente detectados e tratados para conter o risco de evolução para eventos graves e consequentemente aumentar a probabilidade do paciente interromper ou parar o tratamento, muitas vezes limitando os resultados antineoplásicos. Por este motivo, capacitar profissionais da saúde, educar pacientes e cuidadores para identificar os EAs precocemente e ter ferramentas que auxiliem são fundamentais para o sucesso da imunoterapia (Davies et al., 2017).

1.4 Conectividade: do acesso à informação à monitorização da saúde

Telessaúde é um termo que pode ser definido como o uso de tecnologias de informação e comunicação (TIC) na saúde para dispor de atendimento à distância com qualidade de forma positiva. Essa nova concepção nasceu de um crescimento de ideias de telemedicina (voltada apenas para a área médica). Entretanto ao longo dos anos foi abrangendo todas as áreas da saúde, como enfermagem, fisioterapia, nutrição e várias outras que estão evoluindo nesse aspecto (Lisboa et al., 2023)

A telemedicina surgiu na década de 1960 e a prática vem se aprimorando devido ao aparecimento de novas tecnologias e necessidades da saúde. Entretanto, apenas em 1990, com a origem das linhas de transmissão de dados de ampla distribuição, é que a telemedicina avançou, expandindo seu maior aproveitamento comercial das diversas tecnologias desenvolvidas (Lisboa et al., 2023).

Em meados de 2010, o Ministério da Saúde elaborou o componente de Informatização e Telessaúde Brasil Redes na Atenção Básica, integrado ao Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes (Lisboa et al., 2023).

No início de 2020, devido à pandemia do novo coronavírus, o Brasil e o mundo enfrentaram uma emergência nunca vivenciada anteriormente, com detrimento à vida humana, à saúde pública e à atividade econômica, diante de tais fatos, a telessaúde ganhou espaço para sua consolidação efetiva (Caetano et al., 2020).

Ações relacionadas à telessaúde têm sido desenvolvidas no âmbito da saúde suplementar. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) regulamentou, em março de 2020, o uso da telessaúde pelas agências de seguro e prestadores de serviço de saúde. Sua deliberação foi apoiada por diversos conselhos profissionais da área da saúde, que permitiram profissionais como médicos, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e nutricionistas a exercerem suas atividades à distância usando as TIC (ANS, 2020a).

A população brasileira também está cada vez mais conectada. A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2022, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mostra que 91,5% dos domicílios nacionais possuem acesso à internet (IBGE, 2022).

O celular está nas mãos de 86,5% da população brasileira com 10 anos ou mais de idade, como indica a nova edição da pesquisa PNAD Contínua, realizada pelo IBGE. Trata-se

de um pequeno aumento em comparação com o mesmo período de 2021, quando 84,4% possuíam o aparelho. A posse maior está entre a faixa etária no grupo de 25 a 29 anos (94,8%), passando depois a declinar até atingir 73,7% no grupo de 60 anos ou mais (IBGE, 2022).

A Internet foi utilizada em 87,2% dos domicílios em 2022. De 2021 para 2022, o percentual de domicílios em que a Internet era utilizada passou de 92,7% para 93,5%, em área urbana, e aumentou de 74,7% para 78,1%, em área rural (IBGE, 2022). Isto claramente abre uma janela de oportunidades de acesso a informações, inclusive da área da saúde.

A OMS considera a saúde digital como uma tecnologia da informação e comunicação que oferece oportunidades concretas para enfrentar os desafios do sistema de saúde e assim potencializar a cobertura e a qualidade das práticas e serviços de saúde. Soluções digitais englobam dispositivos móveis, *Big Data* e inteligência artificial. Porém pesquisas são necessárias para identificar as melhores práticas, para desenvolver e refinar algoritmos em termos de eficácia clínica e sua facilidade de uso e aceitabilidade para profissionais de saúde, pacientes e cuidadores (OMS, 2019).

A saúde digital informa resultados relatados pelo paciente, o que possibilita monitorar sintomas e gerenciar casos. Terapêutica digital é providenciar intervenções baseadas em evidências, por meio de aplicativos de *software* voltados para a prevenção, monitoramento, gestão e tratamento de sintomas e doenças ou para otimização do tratamento (AAPRO et al., 2020), mas isto não pode ser feito de quaisquer formas.

A Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018 – Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, por pessoa natural ou por pessoa jurídica de direito público ou privado, com o objetivo de proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural. Assim a LGPD traz obrigações aos agentes que realizam atividades de tratamento de dados pessoais, seja como controlador (a quem compete as decisões referentes ao tratamento de dados pessoais) ou operador (ao quem realiza o tratamento de dados pessoais em nome do controlador) (Brasil, 2018).

A disseminação de soluções de saúde móveis apresenta correlação direta com o acesso à internet através de aparelhos celulares, movimentando expressivamente o mercado de aplicativos para saúde nas principais lojas virtuais (VARELA DELGADO et al, 2019).

1.5 Os ICIs no A. C. Camargo Cancer Center

O início da imunoterapia, em especial do ICIs, no A. C. Camargo Cancer Center foi em 2013 com participantes da pesquisa clínica e a partir de setembro de 2014 pacientes da saúde suplementar iniciaram uso do ipilimumabe para melanoma na rotina. Nos anos a seguir houve novas incorporações: Nivolumabe: 2016; Pembrolizumabe: 2017; Atezolizumabe: 2018; Durvalumabe: 2018; Avelumabe 2020 e Cemiplimabe 2021. A necessidade de acompanhar e monitorar os efeitos adversos, muitas vezes completamente distintos do que se estava habituada até então, já trazia consigo a necessidade de soluções de como fazê-lo da melhor forma.

Iniciamos em abril 2018 monitoramento remoto via telefone pela equipe assistencial dos eventos imuno relacionados, com média mensal de 200 pacientes acompanhados. A transição para monitoramento por aplicativo era iminente diante do avanço digital e ocorreu em duas fases: piloto com 14 pacientes para validação de linguagem do aplicativo e segurança no monitoramento de eventos pelos enfermeiros; já a fase definitiva da transição do monitoramento telefônico para o aplicativo ocorreu a partir de outubro de 2020 com recorte observacional de 219 pacientes ao mês em acompanhamento pelo Centro de Imunoterapia.

O processo de implementação do app, que se denominou Carmen em homenagem a Sra Carmen Annes Dias, fundadora da rede voluntária “Rede Feminina de Combate ao Câncer no Brasil” (A. C. Camargo Cancer Center, 2023), exclusivo para monitorar pacientes oncológicos em vigência de tratamento com imunoterapia conduzidos em ambiente ambulatorial foi motivo de uma tese de mestrado profissional, que antecedeu este nosso trabalho, e trouxe dados relevantes sobre a adesão de 50% dos pacientes no momento em que o aplicativo foi disponibilizado. Por se tratar de um aplicativo intuitivo e de fácil interação, possibilita o gerenciamento dos pacientes em tempo real. Após um mês de interação foi avaliado grau de satisfação demonstrando impacto positivo acima de 75% nas dimensões de cuidado coordenado, comunicação, plano de cuidado e segurança. Durante esta análise não foi possível, no entanto, mensurar o impacto nos desfechos clínicos de manejo dos EAs como por exemplo comparecimento à emergência, intervenções mais precoces entre outros, sugerindo assim novos estudos (Escobar, 2021).

Todas as interações através deste aplicativo são enviadas para uma plataforma de monitoramento via web, acolhendo o gerenciamento de pacientes em tempo real pela equipe de enfermeiros do Centro de Imunoterapia do A. C. Camargo Cancer Center. Conforme critérios estabelecidos, o enfermeiro de referência pode assumir a interação com o paciente através de ligação telefônica ou aplicativo de conexão de telessaúde, detectando sinais críticos e conduzindo ações com base na necessidade imediata (Escobar 2021).

Após indicação terapêutica com imunoterapia o paciente é direcionado a equipe da enfermagem da oncologia clínica ou da central de quimioterapia para receber orientações sobre os principais efeitos colaterais e do acompanhamento remoto via telefone ou app Carmen. Caso não seja possível a instalação do app neste primeiro momento, nas aplicações subsequentes o paciente é monitorado e abordado pela enfermagem e orientado sobre a disponibilidade do acompanhamento remoto.

Ao ser orientado e esclarecido suas dúvidas, caso opte pelo app o paciente assina o termo de consentimento livre e esclarecido e a instalação do app é realizada em conjunto com o enfermeiro, que realiza um teste de interação junto ao paciente para que possa ser esclarecido eventuais dúvidas de interação e validação dos alertas. Caso o paciente não interaja semanalmente como orientado, o enfermeiro estimula interações via telefone ou de forma presencial no momento da consulta ou aplicação.

Os pacientes são orientados a interagir uma vez por semana, e respondem perguntas do tipo *check list* relacionadas às principais toxicidades da imunoterapia, após término da interação o app avalia a faixa de resposta, que foram definidas em 3 linhas para avaliar a criticidade: baixo – paciente segue em acompanhamento; médio – paciente é avaliado por abordagem telefônica pelo enfermeiro do centro de imunoterapia; e alto – paciente é abordado por telefone e orientado pelo enfermeiro, mas neste caso após contato com o médico assistente do paciente.

O interesse por este estudo surgiu para avaliar o potencial impacto do app Carmen, que tem como objetivo monitorar paciente de forma remota e identificar precocemente eventos adversos relacionados ao tratamento e deterioração clínica, em diminuir sintomas graves pela intervenção de enfermeiros e médicos, contribuindo desta forma para reduzir vindas à emergência desnecessárias ou mesmo até evitando internações, complicações ou inter rompimentos no tratamento.

Portanto, o objetivo deste estudo é validar o monitoramento remoto (app Carmen) no pacientes que realizam tratamento com imunoterapia no centro de imunoterapia do A. C. Camargo Cancer Center.

2 OBJETIVO

O objetivo principal é validar o impacto e a eficácia para controle dos eventos adversos pelo monitoramento remoto, o aplicativo Carmen, versus um grupo controle histórico que não teve este instrumento, utilizando os seguintes parâmetros:

1. Taxa de interrupção da imunoterapia
2. Taxa de descontinuidade da imunoterapia
3. Taxa de comparecimento à unidade de emergência
4. Taxa de internação hospitalar
5. Duração da internação por evento adverso
6. Taxa de morte por evento adverso

Os objetivos secundários serão:

1. Taxa de eventos adversos maior ou igual a grau 3
2. Taxa de uso de corticoterapia (dose > que equivalente 10mg de prednisona ao dia)
3. Taxa de uso de drogas imunossupressoras outras que não corticoide
4. Taxa de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI)
5. Número de aplicações de imunoterapia
6. Análise especulativa de taxa de resposta à imunoterapia
7. Análise específica no grupo de pacientes com uso do aplicativo Carmen
 - a. Taxa de aderência ao uso do aplicativo Carmen
 - b. Taxa de “alertas falsos”

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo analítico, observacional, unicêntrico, clínico, longitudinal, de coorte retrospectivo para comparação entre pacientes que realizaram imunoterapia e que foram ou não monitorados quanto aos efeitos adversos pelo aplicativo remoto Carmen, a fim de avaliar se houve diferença entre desfechos relacionados à toxicidade.

O período de acompanhamento do grupo controle foi de março de 2017 a março de 2018 com 91 pacientes que correspondem aos que realizaram tratamento e não recebiam suporte remoto. A partir de abril 2018 a outubro de 2020 os pacientes foram monitorados apenas por ligações telefônicas semanais. O grupo App corresponde ao grupo de 106 pacientes que são e foram monitorados pelo app Carmen, dado a questão da pandemia do COVID que por si diminuiu a vinda dos pacientes ao hospital e emergência, tentamos minimizar este efeito desbalanceador entre os grupos, restringindo o recrutamento dos pacientes no período de julho de 2021 a dezembro de 2021 e de março de 2022 a agosto de 2022. Evitamos o período de janeiro e fevereiro de 2022 devido o alto índice dos casos de Covid 19 no Brasil (CONASS covid 19), isto fez com que o grupo App não fosse, portanto, pacientes com alocação consecutiva como os do grupo controle. Assim sendo, foram avaliados no total deste estudo 197 pacientes.

Definição do contato telefônico e alertas do app:

- Alerta amarelo é definido quando durante a interação o paciente refere algum sintoma de intensidade moderada, já o alerta vermelho é indicado na plataforma em casos em que a queixa é intensa, quando o paciente solicita ligação de urgência ou refere febre
- Durante o contato telefônico é feita uma anamnese para identificar quais condutas serão tomadas, sendo elas cabíveis a equipe de enfermagem ou se há necessidade de acionar o médico responsável pelo paciente para definir conduta terapêutica.

Os critérios de inclusão deste estudo são:

- Uso de imunoterapia (Anti-PD1, Anti-PDL1 e/ou Anti-CTLA-4) exclusiva ou em combinação com quimioterapia ou radioterapia

- Portadores de tumores sólidos
- Ter o seu tratamento oncológico de imunoterapia prescrito e monitorizado pela equipe do departamento de oncologia clínica do A. C. Camargo Cancer Center
- Ter realizado ao menos 1 ciclo de imunoterapia
- Ter mais de 80% dos dados necessários a esta pesquisa disponíveis no prontuário ou banco de dado do REDCAP
- > 18 anos
- Ser a primeira exposição a imunoterapia com drogas Anti-PD1, Anti-PDL1 e ou Anti CTLA-4

Os critérios de exclusão deste estudo são:

- Dados incompletos (< 80%) em prontuário ou no banco de dado do REDCAP
- Portadores de tumores hematológicos
- < 18 anos
- Não ter feito a aplicação de imunoterapia e acompanhamento regular com a equipe de oncologia clínica do A. C. Camargo Cancer Center
- Ter tido exposição prévia a imunoterapia com drogas Anti-PD1, Anti-PDL1 e ou Anti CTLA-4

O aplicativo foi oferecido a todos os pacientes em tratamento no centro de imunoterapia por enfermeiro responsável pela assistência, sendo que todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (conforme aprovação do CEP da instituição nº 4 092 984) após esclarecimentos de todas as dúvidas e concordância no momento da instalação do aplicativo. Mas informamos ao CEP sobre este estudo, que faz parte do projeto “Determinação de mecanismos imunes e biomarcadores sistêmicos associados à falta de resposta à imunoterapia e desenvolvimento de eventos adversos em pacientes com câncer”.

Este estudo solicitou ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes do grupo controle em razão da pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados em prontuário eletrônico do paciente (Tasy), os quais foram e serão mantidos em sigilo, em tabelas sem identificação do pacientes, obtendo dispensa conforme parecer 5 478 294.

A coleta de dados ocorreu sobre registros em prontuário (grupo controle) e Red Cap (grupo do aplicativo) e somente levamos em consideração os dados referentes ao período da primeira exposição à imunoterapia.

Para a análise dos resultados, os dados foram inseridos em uma planilha eletrônica e analisados por meio da estatística descritiva, sendo os resultados apresentados em frequências absolutas, relativas e medidas de posição e de dispersão. Para avaliar a associação entre os grupos e as variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($P \leq 0.05$) e as análises foram realizadas através do software estatístico IBM SPSS versão 28.

Primeiro caracterizamos os dois grupos de pacientes com dados como, idade, tipo de tumor primário, doença metastática ou não metastática, linha de uso da imunoterapia (neoadjuvante, adjuvante, paliativa 1a, 2a, 3a ou mais linhas), outro tratamento concomitante (quimioterapia, radioterapia, terapia alvo (TKI), hormonioterapia), vindas à emergência, internação e duração da mesma.

Os eventos adversos foram classificados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, version 5.0, que foi publicada em novembro de 2017 e tornou-se utilizada em abril de 2018, de grau 1 a 5 (CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM (CTEP) 2017).

A avaliação de resposta à imunoterapia foi coletada do prontuário médico de acordo com a prática vigente no departamento de oncologia clínica que utiliza os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (iRECIST)* ou *Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST)* (Hodi et al. 2016 E Seymour et al. 2019)

Definimos como critério calcular as taxas da seguinte forma:

- Taxa de interrupção de imunoterapia: número de pacientes que interromperam a imunoterapia por evento adverso de quaisquer graus pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de descontinuidade da imunoterapia: número de pacientes que pararam o tratamento de forma definitiva por evento adverso (EA) pelo número total de pacientes de cada grupo;

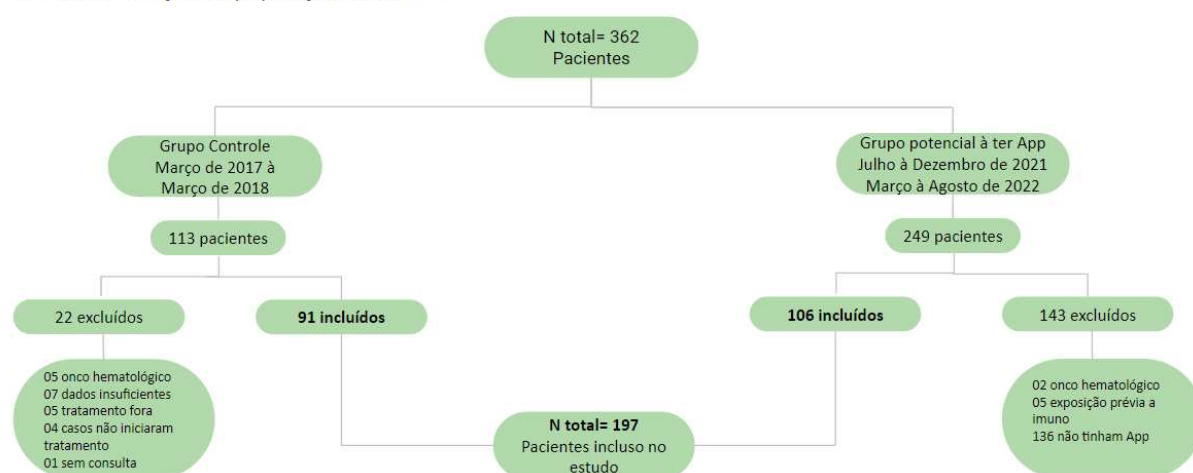
- Taxa de comparecimento à unidade de emergência: número de pacientes que compareceram à emergência do A. C. Camargo por evento adverso de quaisquer graus pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de internação hospitalar: número de pacientes que internaram no A. C. Camargo ou em outro hospital por evento adverso de quaisquer graus pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Duração da internação por evento adverso: período da internação hospitalar do primeiro ao último dia de internação no A. C. Camargo por evento adverso de quaisquer graus;
- Taxa de morte por evento adverso: número de pacientes que vieram a óbito por evento adverso de quaisquer graus pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de toxicidade maior ou igual a grau 3 : número de pacientes que tiveram ao menos uma toxicidade maior ou igual a grau 3 pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de uso de corticoterapia (dose > que equivalente 10mg de prednisona): número de pacientes que utilizaram corticoterapia devido evento adverso pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de uso de drogas imunossupressoras outras que não corticoide: número de pacientes que utilizaram drogas imunossupressoras outras que não corticoide devido evento adverso pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI) por toxicidade: número de pacientes que permaneceram na UTI do A. C. Camargo por evento adverso de quaisquer graus pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de resposta à imunoterapia: número de pacientes que tiveram como melhor resposta a remissão completa ou parcial da doença pelo número total de pacientes de cada grupo avaliados para resposta;
- Taxa de aderência ao uso do aplicativo Carmen: número de pacientes que interagem com o app ao menos a cada 15 dias pelo número total de pacientes de cada grupo;
- Taxa de “alertas falsos” número de pacientes que após interação com app e contato com a equipe do centro de imunoterapia, foi identificado teste devido implantação ou questões que não envolvam evento adverso de quaisquer graus;

4 RESULTADOS

4.1 Seleção da população do estudo

A análise total dos dois grupos corresponde a um total de 362 pacientes, porém de acordo com os critérios de inclusão definidos: no grupo controle foram identificados 113 pacientes, dos quais excluímos 05 pacientes por se tratar de casos onco hematológicos, 07 pacientes não tinham dados suficientes em prontuário para inclusão no estudo, 05 casos não realizam imunoterapia no A. C. Camargo Cancer Center, 04 casos não iniciaram tratamento no período e 01 não passou em consulta no hospital. Desta forma foram considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão 91 pacientes que foram expostos à imunoterapia pela primeira vez durante o período de tratamento em que não foram monitorados de forma remota. Em relação à busca dos pacientes para compor o grupo App, foram identificados 249 pacientes no período, dos quais excluímos 136 pacientes por não ter o app instalado em seu aparelho celular, 05 pacientes já haviam sido expostos a imunoterapia prévia, e 02 pacientes eram de neoplasias onco-hematológicas. Desta forma foram considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão 106 pacientes, que foram expostos à imunoterapia pela primeira vez durante o período de tratamento e optaram por instalar o app Carmem para monitoramento remoto. Como podemos ver na Figura 1.

Processo de seleção da população do estudo



Início do app em outubro 2020
Optamos pelo período de análise do grupo controle devido pandemia Coronavírus

Fonte: Autoria própria

Figura 1: Representação esquemática da população do estudo

4.2 Descritiva dos Grupos

4.2.1 Características de cada grupo

Dos 91 pacientes avaliados no grupo controle, 60 eram homens (65,9%) e 31 mulheres (34,1%), com idade média de 63,5 anos, mediana de 65 anos (intervalo, 28 - 88). O estágio clínico I observado em 02 pacientes (2,2%), EC II 04 pacientes (4,4%), EC III em 15 pacientes (16,5%) e EC IV 70 pacientes (76,9%). O principal diagnóstico tratado foi o melanoma em 32 pacientes (35,2%), seguido por urológico e pulmonar, em 24 (26,4%) e 23 (25,3%) respectivamente.

Os principais diagnósticos pela classificação internacional de doenças (CID), foram melanoma 28 (30,8%), neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões 22 (24,2%), neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal 12 (13,2%), neoplasia maligna da bexiga 8 (8,8%), outras neoplasias malignas da pele, não melanoma 4 (4,4%), neoplasia maligna dos ureteres 2 (2,2%), neoplasia maligna da pelve renal 1 (1,1%), neoplasia maligna de outros órgãos urinários e dos não especificados 1 (1,1%), e mesotelioma 1 (1,1%).

Quanto ao tipo de tratamento: paliativo 63 (69,2%), adjuvante 16 (17,6%), neoadjuvante 5 (5,5%) e não avaliáveis 7 (7,7%). As principais drogas imunoterápicas de escolha utilizadas foram monoterapia anti PD1 e anti PDL-1 82 (90,1%) e combinação de anti CTLA-4 + anti-PD1/PDL-1 9 (9,9%).

Do grupo App, 61 eram homens (57,5%) e 45 mulheres (42,5%), com idade média de 63,3 anos, mediana de 67,5 anos sendo a idade mínima 26 anos e a máxima 89 anos. O estágio clínico I foi observado em 06 pacientes (5,7%), EC II em 15 pacientes (14,2%), EC III em 34 pacientes (32,1%) e EC IV 51 pacientes (48,1%). O principal diagnóstico tratado foi o melanoma em 34 pacientes (32,1%), seguido por urológico e pulmonar, em 23 (21,7%) e 18 (17%) respectivamente.

Os principais diagnósticos pela classificação internacional de doenças (CID10) foram melanoma 34 (32,1%), neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões 18 (17%), neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal 17 (16%), neoplasia maligna da bexiga 6 (5,7%) e outras neoplasias malignas da pele, não melanoma 1 (0,9%).

Quanto ao tipo de tratamento paliativo 42 (39,6%), adjuvante 35 (33%), neoadjuvante 20 (18,9%) e não avaliáveis 9 (8,5%). As principais drogas de escolha utilizadas foram monoterapia anti PD1 e anti PDL-1 48 (45,3%), combinação de anti CTLA-4 + anti-PD1/PDL-1

25 (23,6%), combinação de imunoterapia + QT 20 (18,9%), combinação de imunoterapia + anticorpo monoclonal 8 (7,5%) e combinação de imunoterapia + ITK 5 (4,7%). Como podemos ver na Tabela 1.

Tabela 1 - Descritiva dos grupos

Descritiva por grupo	Controle n= 91	Grupo App n= 106	Valor de P
Idade			
Mediana	65 (28- 88)	67,5 (26-89)	
Sexo			
Feminino	31 (34,1%)	45 (42,5%)	0,29
Masculino	60 (65,9%)	61 (57,5%)	
Estágio clínico			
I	2 (2,2%)	6 (5,7%)	< 0,01
II	4 (4,4%)	15 (14,2%)	
III	15 (16,5%)	34 (32,1%)	
IV	70 (76,9%)	51 (48,1%)	
Principais tipos de tumores			
Câncer de pele	32 (35,2%)	35 (33%)	0,061
Câncer sistema urinário	24 (26,4%)	23 (21,7%)	
Câncer sistema respiratório	23 (25,3%)	18 (17%)	
Outros tipos	12 (13,2%)	30 (28,3%)	
Principais sítios primários			
C43 Melanoma maligno da pele	28 (30,8%)	34 (32,1%)	
C44 Outras neoplasias malignas da pele, não melanoma	4 (4,4%)	1 (0,9)	
C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal	12 (13,2%)	17 (16%)	
C65 Neoplasia maligna da pelve renal	1 (1,1%)		
C66 Neoplasia maligna dos ureteres	2 (2,2%)		
C67 Neoplasia maligna da bexiga	8 (8,8%)	6 (5,7%)	

C68 Neoplasia maligna de outros órgãos urinários e dos não especificados	1 (1,1%)		
C34 Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões	22 (24,2%)	18 (17%)	
C45 Mesotelioma	1 (1,1%)		
Tipo de tratamento			
Tratamento neoadjuvante	5 (5,5%)	20 (18,9%)	
Tratamento adjuvante	16 (17,6%)	35 (33%)	< 0,01
Tratamento paliativo	63 (69,2%)	42 (39,6%)	
NA (Não avaliáveis)	7 (7,7%)	9 (8,5%)	
Esquemas de tratamento imunoterápico			
Monoterapia anti- CTLA-4			
Monoterapia anti PD1 e anti PDL-1	82 (90,1%)	48 (45,3%)	
Combinação de anti CTLA-4 + anti-PD1/PDL-1	9 (9,9%)	25 (23,6%)	
Combinação de imunoterapia + ITK		5 (4,7%)	< 0,01
Combinação de imunoterapia + anticorpo monoclonal		8 (7,5%)	
Combinação de imunoterapia + QT		20 (18,9%)	
Legenda:			
PD-1 <i>Prprogrammed Cell Death-1</i>			
PD-L1 <i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>			
CTLA-4 <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>			
ITK inibidor de tirosina-quinase			
QT quimioterapia			

4.2.2 Análises da taxa de resposta

No grupo controle a taxa de resposta foi avaliada num total de 68 pacientes. No cenário neoadjuvante, tivemos 5 pacientes e observamos uma taxa de resposta em 2 (40%), sendo os 2 com RP, em 2 (40%) DE e 1 (20%) PD. Já no grupo paliativo de 63 pacientes, encontramos uma taxa de resposta em 21 (33,3%), sendo RC em 3 (4,8%), RP em 18 (28,6%), e tivemos DE em 13 (20,6%) e PD em 29 (46%). Foram desconsiderados pacientes em tratamento adjuvante 16 (17,6%) e não avaliáveis 7 (7,7%).

Já no grupo App a taxa de resposta foi avaliada num total de 62 pacientes. Nos 20 pacientes de cenário neoadjuvante, presenciamos uma taxa de resposta em 9 (45%), sendo RC em 4 (20%) e RP em 5 (25%), tivemos ainda DE em 6 (30%) e PD em 5 (25%). No grupo

paliativo de 42 pacientes, a taxa de resposta ocorreu em 11 (26,2%), sendo RC em 5 (11,9%) e RP em 6 (14,3%), e tivemos DE em 12 (28,6%) e PD em 19 (45,2%). Foram desconsiderados pacientes em tratamento adjuvante 35 (33%) e não avaliáveis 9 (8,5%). Não foi encontrado diferença estatística entre os grupos nas taxas de resposta no tratamento neoadjuvante ($p=0,836$) e paliativo ($p=0,203$), como podemos ver na Tabela 2.

Tabela 2 - Tipos de resposta

Tipo de Resposta	Neoadjuvante			Paliativo		
	Controle	Grupo App	Valor de P	Controle	Grupo App	Valor de P
	n= 5	n= 20		n= 63	n= 42	
TR	2 (40%)	9 (45%)	0,836	21 (33,3%)	11 (26,2%)	0,203
RC	-	4 (20%)		3 (4,8%)	5 (11,9%)	
RP	2 (40%)	5 (25%)		18 (28,6%)	6 (14,3%)	
DE	2 (40%)	6 (30%)		13 (20,6%)	12 (28,6%)	
PD	1 (20%)	5 (25%)		29 (46%)	19 (45,2%)	

Legenda:

TR taxa de resposta

RC resposta completa

RP resposta parcial

DE doença estável

PD progressão da doença

Toxicidade Limitante: Grupo controle 4 pacientes (4,4%) / Grupo App: 2 (1,9%)

Não avaliado: Grupo controle 3 pacientes (3,3%) / Grupo App: 9 (8,5%)

4.2.3 Classificação dos eventos adversos (EA)

Os pacientes que apresentaram eventos adversos no grupo controle correspondem a 65 (71,4%) pacientes e no grupo App 80 (75,5%), sem diferença estatística $p=0,631$. Como podemos ver na Tabela 3.

Tabela 3 - Eventos Adversos

Apresentou EA	Controle n=91	Grupo App n=106	Valor de P
Sim	65 (71,4%)	80 (75,5%)	0,631
Não	26 (28,6%)	26 (25,4%)	

Legenda:

EA evento adverso

Ao classificar os eventos adversos do grupo controle de grau 1 ao grau 5, identificamos a prevalência de toxicidade por pacientes G1 em 46 (70,8%), G2 em 16 (24,6%) e G3 em 3 (4,6%). Os principais eventos adversos foram fadiga G1/2 em 41 (30,8%), seguida de tireoidite G1/2 em 18 (13,5%), tosse G1/2 em 12 (9%), alterações cutâneas G1/2 em 11 (8,3%), diarreia G1/2 em 9 (6,8%), artralgia G1/2 em 7 (5,3%), dor muscular G1/2, náuseas/vômitos G1/2 e prurido G1/2 em 6 (4,5%) casos referidos cada, constipação G1/2 em 5 (3,8%), dor abdominal G1/2 e hepatotoxicidade G1/2 em 2 (1,5%), mucosite G1/2, cefaleia G1/2, falta de ar G1/2 e febre 1 relato cada (0,8%). Já a fadiga G3/4 em 2 (1,5%) e diarreia G3/4 em 2 (1,5%). Ressaltamos que um indivíduo apresentou mais de um evento adverso. Não houveram relatos de toxicidade G5 (morte).

No grupo App eventos adversos de grau 1 ao grau 5 tem predomínio de toxicidade para pacientes G1 em 47 (58,8%), G2 em 24 (30%) e G3 em 9 (11,2%). Os principais eventos adversos foram fadiga G1/2 em 40 (22,3%), seguido de prurido G1/2 em 28 (15,6%), alteração da tireoide G1/2 em 25 (14%), alterações cutâneas em G1/2 18 (10,1%), diarreia G1/2 em 15 (8,4%), artralgia G1/2 em 9 (5%), náusea/vômito G1/2 em 8 (4,5%), constipação G1/2 em 7 (3,9%), mucosite G1/2 em 5 (2,8%), pneumonite G1/2 em 3 (1,7%), hepatotoxicidade G1/2 em 2 (1,1%), cefaleia G1/2 em 2 (1,1%), dor muscular, insuficiência adrenal G1/2, hiperglicemia e febre 1 relato cada (0,6%). Já nos casos de fadiga G3/4 em 1 (0,6%), hepatotoxicidade G3/4 em 9 (5%), diarreia G3/4 em 2 (1,1%) e pneumonite G3/4 em 1 (0,6%). Ressaltamos que um indivíduo apresentou mais de um evento adverso. Não houveram relatos de toxicidade G5. Como podemos ver na Tabela 4 e 5.

Tabela 4 - Avaliação da toxicidade por pacientes

Avaliação por toxicidade	Controle n=65	Grupo App n=80
Toxicidade G1	46 (70,8%)	49 (58,8%)
Toxicidade G2	16 (24,6%)	24 (30%)
Toxicidade G3	3 (4,6%)	9 (11,2%)
Toxicidade G4		
Toxicidade G5		

Legenda:
G1 grau 1
G2 grau 2
G3 grau 3
G4 grau 4
G5 grau 5

Tabela 5 - Discriminação dos eventos adversos (EA)

Eventos adversos	Controle		Grupo App	
	Grau 1-2 EA/R	Grau 3-4 EA/R	Grau 1-2 EA/R	Grau 3-4 EA/R
Fadiga	41 (30,8)	2 (1,5%)	40 (22,3%)	1 (0,6%)
Tosse	12 (9%)			
Diarreia	9 (6,8%)	2 (1,5%)	15 (8,4%)	2 (1,1%)
Alterações cutâneas	11 (8,3%)		18 (10,1%)	
Alterações na tireoide	18 (13,5%)		25 (14%)	
Artralgia	7 (5,3%)		9 (5%)	
Dor muscular	6 (4,5%)		1 (0,6%)	
Náuseas/vômitos	6 (4,5%)		8 (4,5%)	
Prurido	6 (4,5%)		28 (15,6)	
Constipação	5 (3,8%)		7 (3,9%)	
Dor abdominal	2 (1,5%)			
Hepatotoxicidade	2 (1,5%)		2 (1,1%)	9 (5%)
Mucosite	1 (0,8%)		5 (2,8%)	
Cefaleia	1 (0,8%)		2 (1,1%)	
Falta de ar	1 (0,8%)			

Febre	1 (0,8%)		1 (0,6%)	
Pneumonite			3 (1,7%)	1 (0,6%)
Insuficiência adrenal			1 (0,6%)	
Hiperglicemia			1 (0,6%)	
Total de EA	129	4	166	13

Legenda:

EA evento adverso

R relato

4.2.4 Uso de corticóides

Para controle dos eventos adversos imunomediados no grupo controle a prescrição de corticóides ocorreu em 16 pacientes (17,6%). No grupo App a prescrição de corticóides ocorreu para 26 pacientes (24,5%). Não foi identificado em prontuário eletrônico a prescrição médica de outros imunossupressores mais potentes em ambos os grupos. Como podemos ver na Tabela 6.

Tabela 6 - Uso de corticóides

Uso de corticóides	Controle n=91	Grupo App n=106	Valor de P
Sim	16 (17,6%)	26 (24,5%)	0,311
Não	75 (82,4%)	80 (75,5%)	

O tratamento foi interrompido de forma definitiva em 6 casos, sendo 4 (4,4%) no grupo controle e 2 (1,9%) no grupo App. Já a suspensão temporária ocorreu em 7 (8%) no grupo controle e 6 (5,7%) no grupo App. Apesar da diferença numérica, sem diferença significativa ($P=0.418$), como podemos ver na Tabela 7.

Tabela 7 - Interrupção do tratamento

Interrupção Imunoterapia	Controle n=91	Grupo App n=106	Valor de P
Definitiva	4 (4,4%)	2 (1,9%)	0,418
Temporária	7 (8%)	6 (5,7%)	
Interrupções totais	11 (12,4%)	8 (7,6%)	

Legenda:
TXL toxicidade limitante
N número

Obs:

Não houve necessidade de imunossuppressores mais potentes que corticóide

4.2.5 Comparecimento a emergência

Referente ao comparecimento ao Pronto Socorro (PS) do A. C. Camargo no grupo controle, identificamos 35 (38,5%) pacientes que vieram ao hospital, porém aqueles que apresentaram eventos adversos imuno relacionados (EAIR) corresponde ao total de 23 (25,3%) casos, as demais vindas, não havia relação com a imunoterapia. Destes 23 pacientes tivemos um total de 36 comparecimentos, sendo que o mesmo paciente compareceu ao PS por 3 vezes no período. Dos 36 comparecimentos na emergência, 25 (69,4%) resultaram em alta, 11 (30,6%) em internação, sendo que destas internações, 4 (36,4%) permaneceram em enfermaria com mediana de 5 (2-6) dias e 7 (63,6%) precisaram de suporte em UTI com mediana de 6,5 (1-20) dias de permanência, num tempo mediano de duração da internação de 10 (2-25) dias .

O comparecimento ao Pronto Socorro (PS) do A. C. Camargo no grupo App, identificamos 49 (46,2%) pacientes que vieram ao hospital, porém aqueles que apresentaram eventos adversos imuno relacionados (EAIR) corresponde ao total de 27 (25,5%) casos, as demais vindas, não havia relação com a imunoterapia. Destes 27 pacientes tivemos um total de 51 comparecimentos, sendo que o mesmo paciente compareceu ao PS por 7 vezes no período. Dos 51 (60,7%) comparecimentos na emergência, 37 (72,5%) resultaram em alta, 14 (27,5%) em internação, sendo que todas as 14 (100%) internações permaneceram em enfermaria com mediana de 6 (1-16) dias. Não houve necessidade de encaminhamento à UTI. Como podemos ver na Tabela 8.

O grupo controle teve como principal causa de comparecimento ao PS alterações neurológicas, fadiga, alterações metabólicas, alterações gastrointestinais e dor. Sendo o principal motivo para comparecimento à UTI, alterações neurológicas, alterações gastrointestinais e dor.

No grupo App as principais causas de comparecimento ao PS foram, sintomas respiratórios, alterações gastrointestinais, neutropenia, dor muscular e articular.

Tabela 8 - Comparecimento a emergência, internação enfermagem e unidade de terapia intensiva

Comparecimento a emergência	Controle n=91	Grupo App n=106	Valor de P
nº de pacientes que compareceram	35 (38,5%)	49 (46,2%)	0,34
Total de Comparecimento ao PS	70	84	
nº de pacientes pacientes com EAIR	23 (25,3%)	27 (25,5%)	1,000
Total de comparecimentos por EAIR	36 (51,4%)	51 (60,7%)	
Demais causas	34 (49%)	33 (39%)	
Alta Hospitalar a partir do PS	25 (69,4%)	37 (72,5%)	
Necessário Internação	11 (30,6%)	14 (27,5%)	
Desfechos na internação			
Internação Enfermagem	4 (36,4%)	14 (100%)	
Tempo de internação enfermagem (mediana)	5 (2-6)	6 (1-16)	
Internação UTI	7 (63,6%)	-	
Tempo de UTI (mediana)	6,5 (1-20)	-	
Tempo Total de internação UTI+Enfermagem (mediana)	10 (2-25)	6 (1-16)	

Legenda:

EAIR evento adverso imuno relacionado

UTI unidade de terapia intensiva

N número

PS Pronto Socorro

4.2.6 Aplicações medicamentosas

O número de aplicações dos medicamentos antineoplásicos apresentaram mediana de 9 x 8,5 aplicações no grupo controle e App respectivamente. Importante lembrar que pelo fato do melhor controle do evento adverso e em virtude de mais estudos científicos, foi possível ampliar o intervalo do protocolo entre os ciclos.

4.2.7 Óbitos

Houve óbito em 24 (26,4%) dos pacientes do grupo controle durante acompanhamento mediano de 24 meses, destes 22 (91,7%) casos tem relação com a doença e 2 (8,3%) outras causas relacionadas. Quanto aos pacientes vivos com câncer 53 (79,1%) e vivos sem câncer 14 (20,9%).

No grupo de App verificou-se óbito em 28 (26,4%) pacientes durante acompanhamento mediano de 24 meses, destes 24 (85,7%) houve relação com a doença e 4 (14,3%) outras causas relacionadas. Quanto aos pacientes vivos com câncer 53 (67,9%) e vivos sem câncer 25 (32,1%). Como podemos ver na Tabela 9 e 10.

Não foram relatados óbitos em virtude do tratamento medicamentoso.

Tabela 9 - Óbitos

Óbitos	Controle n=91	Grupo App n=106
Sim	24 (26,4%)	28 (26,4%)
Não	67 (74%)	78 (73,6%)

Óbitos	Controle n=24	Grupo App n=28
Relacionado ao câncer	22 (91,7%)	24 (85,7%)
Relacionado ao tratamento	-	-
Relacionado a outras causas	2 (8,3%)	4 (14,3%)

Legenda:
N número

Legenda:
N número

Período de acompanhamento dos casos óbitos: Grupo controle e App 24 meses

Tabela 10 - Vivos

Vivos	Controle n=67	Grupo App n=78
Vivos com câncer	53 (79,1%)	53 (67,9%)
Vivos sem câncer	14 (20,9%)	25 (32,1%)

Legenda:

N número

Período de acompanhamento dos casos óbitos:

Grupo controle e App 24 meses

4.2.8 App Carmen

Na interação do paciente com o app foi utilizado o seguinte critério de parametrização: interação baixa (ausência ou 1 interação no mês), média (2 interações no mês) e alta (3 ou mais interações no mês). Estabelecidos estes critérios observou-se que a baixa interação ocorreu em 66 (62,3%), seguido de alta interação 26 (24,5%) e média 14 (13,2%). Como podemos ver na Tabela número 11.

Tabela 11 - Adesão ao App

Adesão ao App	Grupo App n= 106
Baixa	66 (62,3%)
Moderada	14 (13,2%)
Alta	26 (24,5%)

Legenda: Adesão* - baixa (ausência ou 1 interação no mês), média (2 interações no mês) e alta (3 ou mais interações no mês)

Houve 59 (55,6%) pacientes que originaram alertas tanto amarelo e/ou vermelho no app, destes pacientes que interagiram houve um total de 135 alertas divididos da seguinte forma: alerta vermelho 96 (71%) interações e alerta amarelo 39 (29%) interações, sendo nestes casos era indicativo para a equipe do centro de imunoterapia entrar em contato com o paciente e monitorar a queixa relatada. Como podemos ver na Tabela 12.

Tabela 12 - Tipos de alerta

Tipos de Alerta	Total de alertas
	n= 135
Vermelho	96 (71%)
Amarelo	39 (29%)

Tivemos 3/106 pacientes vindo ao PS, sendo esta vinda relacionada a ocorrência de um evento adverso após interação com o app. Os principais relatos foram de constipação G3, falta de ar G2, náuseas e vômitos G3. Destes, 02 receberam alta e 01 encaminhado à internação com período de 16 dias sem necessidade de UTI. No entanto, tivemos 24 pacientes que não realizaram contato prévio, mas com 48 comparecimentos ao PS e que não realizaram interação com o app Carmem. Destes 35 comparecimentos ao PS resultaram em alta, mas 13 (27,9%) resultaram em internação, não sendo necessário UTI, e com mediana de 9,5 dias de internação.

Houve também 03 casos em que a equipe indicou emergência por alerta vermelho, porém os pacientes não compareceram conforme orientação via telefone, os relatos destes casos foram: um caso de tosse excessiva, fadiga e chiado no peito, este compareceu em consulta de rotina com oncologista clínico e foi solicitado exames para investigação; outro alerta por cefaléia intensa, já estava sendo monitorado e em uso de analgésicos, mas sem melhora do quadro, optou por comparecer ao PS 1 dia após interação realizou exames sem alterações significativas, recebeu alta com sintomáticos; e o último caso apresentou vômitos G2, náusea G3, dor de cabeça intensa e dor abdominal, realizou novas interações com o app no dia seguinte, após contato com médico assistente houve prescrição de novos sintomáticos e antecipado consulta na oncologia clínica. Alertas falsos não foram identificados nas análises realizadas.

DISCUSSÃO

Este estudo considerou avaliar o impacto de uma solução digital no A. C. Camargo Cancer Center, o aplicativo Carmen, para monitorar os pacientes em tratamento com imunoterapia e seus eventos adversos mediados.

A saúde digital fornece soluções que capturam medidas de resultados relatados pelo paciente (MRRPs) e permitem o monitoramento de sintomas e o gerenciamento do paciente. A terapêutica digital é o fornecimento aos pacientes de intervenções terapêuticas baseadas em evidências por meio de aplicações de software destinadas à prevenção, monitoramento, gerenciamento e tratamento de sintomas e doenças ou para otimização do tratamento. As soluções digitais de saúde que recolhem MRRPs respondem a muitas necessidades não atendidas, incluindo o acesso a cuidados, aumento da adesão e eficácia do tratamento e diminuição das hospitalizações (AAPRO et al., 2020).

Uma MRRP refere-se à saúde, qualidade de vida ou estado funcional do paciente associado aos cuidados de saúde ou tratamento, e é medida em termos absolutos. Também pode ser usada para relatar alterações como por exemplo o exato momento do início de náusea após a administração de um novo medicamento e qual o impacto disto ao paciente. A perspectiva do paciente fornece uma interpretação mais holística e uma avaliação abrangente dos benefícios do tratamento sob investigação. As MRRPs podem identificar que os pacientes não cumprem o regime medicamentoso por efeitos adversos, à complexidade do regime medicamentoso e/ou a uma má qualidade de vida. A experiência do paciente tem desempenhado um papel importante na investigação clínica há algum tempo, e esta abordagem centrada no paciente é necessária para uma avaliação abrangente do impacto do tratamento e dos cuidados (Weldring et al., 2013).

Estudo realizado por Basch 2017 et al., no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* com 766 pacientes randomizados a receber cuidados habituais (contatos via telefone ativamente pelo paciente ou vindas do mesmo ao serviço em caso de desenvolvimento de eventos adversos) ou de questionário de sintomas via web, o qual gerava em caso de piora de sintomas ou surgimento de evento adverso grave um chamado automático à enfermagem, que então entrava em contato para análise e orientações (MRRP). Os pacientes no grupo app foram capazes de tolerar a continuação da

quimioterapia por mais tempo do que o tratamento usual (média de 8,2 meses no grupo MRRP versus 6,3 meses no grupo de acompanhamento usual; diferença, 1,9 meses; com $P = ,002$) e também apresentaram uma sobrevida global mediana de 31,2 meses versus 26 meses, uma diferença de 5 meses, com $P = 0,03$. Este mesmo estudo também demonstrou benefícios significativos na qualidade de vida, bem como resultados secundários de sobrevida ajustada pela qualidade em 1 ano (média: 8,7 meses no grupo MRRP versus 8,0 meses no grupo de cuidados habituais; $P = 0,004$). Os enfermeiros responderam aos alertas de sintomas 77% do tempo com intervenções clínicas discretas, incluindo ligações para fornecer aconselhamento sobre o manejo dos sintomas, medicamentos de suporte, modificações na dose de quimioterapia e encaminhamentos. Limitações deste estudo foram: a realização em um único centro de atendimento terciário de câncer, apenas 14% dos participantes não-brancos, somente 22% tinham nível educacional de ensino médio ou menor e o fato da análise de sobrevida global não ter sido pré-especificada, embora a decisão de realizar essa avaliação tenha sido tomada antes da análise dos dados finais (Basch et al., 2017).

Outro estudo retrospectivo multicêntrico avaliou pacientes com carcinoma de células renais metastáticas (CCRm) em uso de inibidores de tirosina quinase, com 89 pacientes participantes do programa AKO@dom em 3 centros oncológicos franceses. O programa AKO@dom consiste em uma enfermeira que recebeu treinamento específico sobre EAs de TKIs. Esta profissional visitava o paciente em casa uma vez por semana durante os primeiros 3 meses, para identificar e recolher os possíveis efeitos colaterais do TKI, usando o aplicativo móvel. O oncologista era então notificado de cada avaliação concluída e podia entrar em contato com o paciente se necessário. Dos 89 incluídos: 12 tomaram sunitinibe, 18 pazopanibe, 12 axitinibe e 47 cabozantinibe. A idade média foi de 69 anos. Os TKIs foram iniciados principalmente em doses padrão, exceto para cabozantinib (53% começaram com 40 mg/dia); 71% tinham tratamento sistêmico prévio. Nove pacientes interromperam o tratamento permanente durante o programa. Trinta e dois pacientes precisaram de ≥ 1 interrupção de dose e 29% experimentaram ≥ 1 EA de grau 3 de qualquer tipo. A intensidade média da dose (IMD) em (mg/dia) em 3 meses foi de $34,4 \pm 17,7$ para sunitinibe, $672,8 \pm 144$ para pazopanibe, $8,6 \pm 2,6$ para axitinibe e 40 (36–48) para cabozantinibe. Cinquenta e cinco pacientes (68,75%) tiveram uma IMD $\geq$ do relatado na literatura. A sobrevida global em 12

meses foi de 64,2% (IC 95%: 55–75%). O programa AKO@dom foi associado então a uma redução de eventos adversos graves que afetam a intensidade da dose de TKI. Como resultado, mais de dois terços da população do estudo mantiveram uma intensidade de dose elevada no final do programa. O impacto nos resultados de sobrevivência ainda precisa ser avaliado em ensaios clínicos randomizados. (Gaillard et al., 2022).

Em imunoterapia um estudo de coorte aberto com 50 pacientes foi realizado em um único centro de referência terciário (MD Anderson Cancer Center da Universidade do Texas). A duração média do acompanhamento foi de apenas 63 dias, mas com o intuito de desenvolver um protocolo tecnológico que pudesse fornecer as informações precisas necessárias para informar efeitos tóxicos imunológicos em pacientes tratados com ICI. Era um aplicativo de smartphone baixado nos dispositivos móveis pessoais dos pacientes, possibilitando relatar seus sintomas pelo menos três vezes por semana e que podiam gerar alertas para sintomas que requeressem ação clínica. Dos 50 pacientes inscritos, 47 tiveram pelo menos uma consulta de acompanhamento e foram incluídos na análise. A idade média foi de 65 anos, 39 pacientes (83%) eram homens e 39 pacientes (83%) tinham câncer metastático, sendo o mais comum o carcinoma de células uroteliais e o carcinoma de células renais 22 (47%). Os pacientes tiveram uma taxa média de adesão ao estudo de 74% e 73% dos alertas automatizados foram revisados no prazo de 3 dias pela equipe clínica. Os sintomas com maior valor preditivo positivo para eventos adversos que requereram intervenção aguda foram tonturas (21%), náuseas/vômitos (26%) e falta de ar (14%). Os sintomas com maior probabilidade de resultar em alertas desnecessários foram artralgia, mialgia, fadiga e tosse. As conclusões deste estudo de coorte sugerem que este método é aceitável e pode ser desenvolvido para criar um sistema de aprendizagem dinâmico para detectar e gerir efeitos tóxicos relacionados com o sistema imunitário (Msaouel et al., 2021).

Apesar dos avanços no tratamento oncológico, os efeitos colaterais mantêm um papel importante na qualidade de vida dos pacientes e interferem na sobrevida global como vimos nos estudos citados acima. Podemos dizer que utilizar serviços digitais em saúde como monitoramento remoto por telefone ou aplicativo, não somente contribuem para uma melhor manejo como também até para um melhor prognóstico do paciente. Além das consultas de rotina, serviços digitais contribuem para intervenção imediata das queixas ou sintomas relacionados ao tratamento..

Em 2017 foi criado o centro de imunoterapia no nosso serviço (A. C. Camargo Cancer Center), com o avanço do projeto, no ano seguinte os pacientes que realizaram imunoterapia passaram a ser monitorados via telefone, neste mesmo período em paralelo estava em fase de criação uma solução digital para este acompanhamento, o app Carmen, que no ano de 2019 foi inserido num projeto piloto com 14 pacientes (Escobar 2021). A partir de outubro de 2020, o app passou a ser ofertado como uma rotina institucional, e assim por já fazer parte da rotina em 2021, não seria ético se fizéssemos um estudo prospectivo randomizado entre pacientes com app ou não. Por outro lado, institucionalmente seria importante avaliar e quantificar o impacto do seu uso, surgindo então o modelo deste estudo, que procurou momentos históricos diferentes do acompanhamento dos EAIRs (grupos com e sem uso do aplicativo Carmem) para avaliar o impacto da solução digital.

Encontramos que apesar de algumas características como idade, sexo e principais sítios primários, estarem comparáveis nas distribuições em ambos os grupos, o estágio clínico IV teve maior prevalência no grupo controle (76,9% x 48,1%), isso se deve ao fato das imunoterapias estarem aprovadas no Brasil num primeiro momento para esse estágio de câncer, como também identificamos maior prevalência de tratamentos com intuito paliativos (75% x 43,3%, grupo controle e App, respectivamente). Com o passar do tempo, a aprovação para estágios clínicos mais iniciais houve percentual maior de pacientes fazendo uso (Naidoo et al., 2016), o que explica a diferença visto no grupo App (24,4% x 50,6%), assim com o uso de tratamentos com intuito curativo (neoadjuvante + adjuvante) e que justifica a diferença de 25% x 56,7% que encontramos, respectivamente nos grupos controle e App.

Historicamente, ensaios clínicos em melanoma demonstraram a eficácia da imunoterapia com anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 em 2011, e o FDA aprovou o ipilimumab em monoterapia, para melanoma não ressecável em estágios III/IV. Brahmer et al, 2010 em seu estudo de fase I no ano de 2010 demonstrou que o bloqueio PD-1 também era bem tolerado e promovia respostas antitumorais. Quatro anos depois, o FDA aprovou os dois primeiros anti-PD-1 (pembrolizumabe e nivolumabe) para melanoma refratário e irressecável. No Brasil a aprovação do ipilimumabe aconteceu em 2012, já a do nivolumabe e pembrolizumabe em 2016. Desde então, vários novos mAbs direcionados ao eixo PD-1 foram desenvolvidos, como atezolizumab (anti-PD-L1), avelumab (anti-PD-L1), durvalumab

(anti-PD-L1) entre outros. O passo seguinte dos ensaios clínicos foi o uso combinado de terapia anti-PD-1 (nivolumabe) e anti-CTLA-4 (ipilimumabe), aumentando a sobrevida de pacientes com melanoma avançado em comparação ao ipilimumabe (SG e SLP) ou ao nivolumabe (SLP) sozinhos (Wolchok et al., 2013). Embora o melanoma tenha sido o primeiro tumor a ter os benefícios da imunoterapia com ICI, nas últimas décadas, a imunoterapia resultou em uma das modalidades mais promissoras de tratamento do câncer, aumentando taxas de sobrevida, respostas tumorais mais duradouras em vários tipos de neoplasias, e trazendo impacto significativo da imunoterapia ora sozinha, ora combinada (Rossetti et al., 2022). Nos dias atuais as indicações para emprego da imunoterapia continuam a crescer, além de cenários de tratamento neoadjuvante e adjuvante, observamos que novos sítios tumorais passaram a se beneficiar, podendo citar como exemplos neoplasias gástricas e de mama e até em neoplasias raras como carcinoma de células de Merkel cutâneo (Cortes et al., 2020, Janjigian et al., 2021, O'Leary et al., 2023).

No cenário neoadjuvante, tivemos taxa de resposta no grupo controle e App em (40% x 45%) respectivamente. Já no cenário paliativo no grupo controle e App em (33,3% x 26,2%) respectivamente. Mas não houve diferença estatística entre os grupos, até porque no cenário neoadjuvante o grupo controle teve apenas 5 pacientes contra 20 no grupo App. Já no cenário paliativo tivemos no grupo controle e App 63 x 42 pacientes respectivamente. As taxas de respostas são compatíveis com as encontradas em estudos clínicos, que variam de 10% a mais de 50% em diferentes tipos de tumores e esquemas (Wainstein et al., 2017). O percentual um pouco maior no cenário paliativo no grupo do controle pode ser creditado ao fato de termos o predomínio de tumores (86,9%) onde a imunoterapia tem as suas maiores taxas de respostas (tumores cutâneos, urológicos e pulmonares), ao passo que na época do APP outros tumores (28,3%) que embora tenham melhorado suas taxas de respostas com a imunoterapia, não foram da mesma magnitude dos primeiros. (Wainstein et al., 2017).

Também o tempo transcorrido entre os períodos de seguimento do grupo controle para o de App, aproximadamente 3 anos, foi acompanhado de mudança na forma de prescrição dos ICI que passaram de apenas monoterapia para combinação com quimioterapia, outros anticorpos monoclonais e ITKs. Na época do grupo controle tivemos 90,1% x 45,3% dos pacientes em monoterapia comparado ao grupo App. E no cenário de combinação terapêutica o grupo controle não teve nenhum paciente, sendo que no grupo

App estas combinações representaram 54,7% dos pacientes. Conforme dados da literatura, combinações de imunoterapia carregam maior risco de efeitos adversos, em especial as toxicidades de maiores graus ($\geq$ G3), assim o nosso grupo de App estava sobre um risco muito maior de efeitos adversos, na casa dos 46 a 72% em $\frac{1}{3}$ dos pacientes (Wolchok et al., 2013, Motzer et al., 2018, Zhang et al., 2021, Motzer et al., 2021, O'Leary et al., 2023), enquanto 90% do grupo controle tinham risco de entre 15 a 17% de EAIR (Robert et al., 2015, Gandhi et al., 2018). A taxa, por exemplo, de pneumonite, umas das toxicidades com maior potencial de fatalidade, pode dobrar quando usado anti-PD L1 em combinação com quimioterapia (6.03% vs 3.32%, $p = 0.01$) em câncer de pulmão (Lin et al., 2021).

Evento adverso de quaisquer grau ocorreu em 71,4% x 75,5% dos pacientes no grupo controle e no grupo com APP respectivamente, numericamente maior que o esperado pelos dados da literatura citados e características dos tipos de tratamentos e tumores, mas sem significado estatístico ($P=0,631$). Os eventos adversos mais relatados pelos pacientes foram: fadiga G1/2 (30,8% x 22,3%), alterações cutâneas/prurido G1/2 (12,8x 25,7), alterações na tireoide G1/2 (13,5% x 14%) e diarreia G1/2 (6,8% x 8,4%). Já os eventos adversos G3/4 mais relatados foram: fadiga (1,5% x 0,6%), diarreia (1,5% x 1,1%) e hepatotoxicidade G3 de 5% apenas no grupo App. Os EAIRs que ocorrem com mais frequência afetam pele, cólon, órgãos endócrinos, fígado e pulmões. Outros são muito raros, mas podem ser muito graves e letais, como distúrbios neurológicos e miocardite (Haanen et al., 2018). Na literatura encontramos dados em pacientes que realizam terapia PD-1/PDL-1 toxicidade entre 74% a 85%, já a terapia combinada com Anti CTLA-4 pode ocorrer em 95% dos pacientes (Hodi et al., 2010 Naidoo et al., 2016).

Toxicidade mais graves ($\geq$ Grau 3) foi identificada num total de 13 relatos no grupo do APP contra 4 relatos do grupo controle, sendo a hepatotoxicidade com maior prevalência, que poderia se justificar pela maior frequência de uso de combinações de imunoterapia no grupo do APP (54,7% x 9,9%), que sabidamente conferem maior risco de toxicidade que monoterapia de anti-PD1/PDL1 ou Anti- CTLA-4 (Larkin et al., 2015; O'Leary et al., 2023).

Observamos que a interrupção da imunoterapia ocorreu de forma definitiva e temporária em porcentagem maior no grupo controle (12,4% x 7,6%), podendo sinalizar que o melhor manejo dos eventos adversos, a maior experiência do corpo clínico acumulada ao longo do tempo e a própria monitorização pelo aplicativo trouxeram redução na necessidade

de interrupção do tratamento, no entanto, é difícil quantificar se alguns destes motivos atuaram de forma mais preponderante que outros. No âmbito geral as interrupções foram numericamente baixas e a diferença na comprovação estatística não se conseguiu estabelecer. Há de se observar que no grupo do APP, onde como já explicado tínhamos um número muito maior de pacientes em uso de combinação de imunoterapia e portanto mais sujeitos a eventos adversos e necessidade de interrupções, como demonstram dados da literatura entre 22 a 44%, mas que felizmente e surpreendentemente não tivemos, ao passo que no grupo controle foi muito próximo dos dados da literatura de 6 a 15% (Hodi et al., 2010, Wolchok et al., 2013, Robert et al., 2015, Motzer et al., 2018, Gandhi et al., 2018, Motzer et al., 2021).

O percentual de pacientes com comparecimento ao Pronto Socorro do A. C. Camargo foi convergente em ambos os grupos (38,5% x 46,2%, $P=0,34$), assim como o de pacientes que compareceram devido aos eventos adversos, que se equivalem em porcentagem (25,3%) grupo controle e (25,5%) no grupo do APP ($P= 1,0$). Já no total de comparecimentos (vale ressaltar que um mesmo paciente pode ter tido mais de um comparecimento ao PS) houve aumento de quase 10 pontos percentuais por EAIR no grupo App (51,4 x 60,7%), esperado pelos motivos já discutidos de combinações de imunoterapia mais tóxicas, mas a necessidade de internação diminuiu ou permaneceu próxima (30,6 x 27,5%). A mediana total do tempo total de internação foi de 10 dias no grupo controle e de 6 dias no grupo App, porém nenhum paciente precisou de internação em UTI no grupo APP, ao passo que no grupo controle 64% precisaram com mediana de internação só em UTI de 6,5 dias. Não encontramos dados na literatura de soluções de digitais que tenham tido este enfoque de resultados em pacientes tratados com imunoterapia, mas temos tido uma diminuição total na mediana de número de dias totais da internação de 10 para 6 dias e principalmente que nenhum paciente tenha necessitado de UTI, traz uma perspectiva de menor oneração aos serviços de saúde digna de nota, ainda mais em tempos onde custo efetividade está no topo das listas de prioridade de sustentabilidade dos sistemas em saúde (IPEA 2020, Futuro da Saúde 2022, Medicina S/A 2023).

Apesar de uma maior indicação de corticoide no grupo do APP, um incremento de 17,6% para 24,5%, não encontramos diferença estatística ($P=0.311$), podendo ser pelo tamanho amostral. O uso de combinações de imunoterapia mais tóxicas poderia ser a

explicação, assim como o uso mais precoce do corticóide no sentido de prevenir evolução dos EAIR para graus mais elevados, o que também converge com ausência de necessidade de suporte intensivo de UTI no grupo do APP. Em um estudo publicado por Arbour et al. (2018) o emprego de corticóides foi de 14% nos pacientes que realizaram terapia PD1/PDL-1 como agente único. Em outro estudo que levou em consideração o uso de terapia anti CTLA-4 houve indicação de esteróide de 46% para controle dos EAIR (Menzies et al., 2016). Já nas combinações o uso de corticoide pode variar de 11 a 38%, dependendo do tipo de combinação e tumor (Motzer et al., 2018, Motzer et al., 2019).

Os óbitos ocorridos em ambos os grupos apresentaram a mesma porcentagem em um total de 26,4%, porém 91,7% relacionadas ao câncer no grupo controle e 85,7% no grupo APP. Aqui novamente encontramos a influência das diferenças entre as características do grupos, com o grupo APP tendo mais pacientes com doenças em estágios mais iniciais e tratamentos com intuito curativo, enquanto no grupo controle o predomínio de pacientes com doença metastática e tratamentos com intuitos paliativos. Vale ressaltar, no entanto, que novamente vários fatores podem ter influenciado a favor do grupo do APP, além deste monitoramento digital por si, como maior experiência do corpo clínico e intervenções mais precoces dos EAIR, diminuindo a gravidade destes e riscos de óbitos.

Apesar do número de aplicações dos medicamentos antineoplásicos apresentaram mediana de 9 x 8,5 aplicações no grupo controle e App respectivamente. O grupo controle realizou um total de 22 ciclos x 17 ciclos de App, mas que pode se justificar pelo intervalo dos protocolos que em alguns casos passaram de 14/14 ou 21/21 dias, comuns no início da imunoterapia, para 28/28 e 42/42 dias.

Na interação do paciente com o app pelos critérios de parametrização, notamos que houve baixa adesão, sendo um total de 62,3% dos pacientes que realizaram apenas uma ou nenhuma interação no mês. Apesar da baixa adesão em utilizar o app, 55,6% pacientes originaram alertas tanto amarelo e/ou vermelho, um total de 135 alertas, sendo que nestes casos houve contato da equipe do centro de imunoterapia com o paciente para monitorar a queixa relatada e intervir de forma ágil no manejo do EA. Embora a aceitação dos pacientes para ferramentas de monitoramento demonstrem indícios de relevância, observamos que a adesão ao uso dessas tecnologias não atingiu limites tão altos assim. Há ainda pacientes que optam por manter contato com seu médico assistente, fazer contato direto telefônico com a

enfermagem da central de infusões ou mesmo comparecer à emergência sem interagir com o APP previamente. A quantificação do impacto destas atitudes, que ainda fazem parte na prática clínica do nosso serviço acabou não sendo o enfoque deste trabalho. Um relato de caso feito por Trojan et al. (2020) onde se avaliou a interação e aceitação de um aplicativo de smartphone para monitoramento de resultados relatados por pacientes capturados eletronicamente em pacientes submetidos à imunoterapia, encontrou que durante 3 meses, 6 pacientes com câncer de pulmão, próstata e bexiga que foram submetidos à ICI usaram o aplicativo Consilium para relatórios eletrônicos padronizados e estruturados de sintomas e efeitos colaterais da imunoterapia. A duração da imunoterapia dirigida a anti-PD-L1 nos 6 pacientes variou de 4 a 10 meses e compreendeu um total de 21 ciclos. Os pacientes relataram entre 4 e 16 sintomas diferentes, dos quais os mais frequentes (57%) foram tosse seca, fadiga, falta de ar, febre e perda de apetite. No geral, foram contadas 1.279 entradas de sintomas, correspondendo a 2,4 entradas de sintomas por paciente por dia. A classificação da gravidade dos sintomas variou de 0,1 (sintomas muito leves) a 7,8 (sintomas graves), o que desencadeou alertas pré-especificados em 4 dos 6 pacientes. Nenhuma visita não planejada foi observada e nenhum problema de segurança ocorreu. A satisfação com a usabilidade do aplicativo foi elevada, assim como o efeito benéfico na consulta. A usabilidade e relatórios compartilhados por pacientes e médicos assistentes trouxeram satisfação geral com os resultados relatados eletronicamente pelos pacientes. Sendo um estudo com poucos pacientes e de curta duração de acompanhamento, é possível notar que a comunicação feita com a equipe através da interação do app, trouxe satisfação aos usuários em virtude dos benefícios trazidos nas consultas, mas estudos maiores são necessários.

O avanço do desenvolvimento nos últimos anos de terapias, com novos mecanismos de ação, trouxe uma complexidade no tratamento que exigiu modificações na jornada do paciente. Acompanhar os eventos adversos desde o início, garantir um atendimento de qualidade e entender o perfil de toxicidade no mundo real de novos agentes se tornaram cada vez mais indispensáveis. Assim, o monitoramento cuidadoso dos eventos adversos durante o tratamento está se tornando essencial, com o objetivo de facilitar uma intervenção imediata e uma redução na gravidade e duração dos mesmos (AAPRO et al., 2020).

O nosso estudo tem algumas limitações, principalmente pelo fato de ser uma análise retrospectiva, a partir de dados de prontuários médicos e riscos de subnotificações.

Possivelmente algumas toxicidades podem não ter sido registradas ou terem sido sub ou super graduadas. Estudo recente feito em pacientes de estudo clínico com imunoterapia em câncer de próstata mostrou que numa comparação entre a graduação do evento adverso pelo paciente por MRRP difere da dada pelo médico na consulta, especialmente quando são critérios qualitativos e não quantitativos (Almeida et al., 2023). As diferenças entre estádios dos tumores, tipos e esquemas de imunoterapia também podem ter trazido impactos significativos em alguns desfechos observados, uma vez que os grupos do APP e controle não são equilibrados completamente. Além disso, tivemos o impacto da pandemia da Covid 19, que por sua vez diminuiu a vinda dos pacientes ao hospital, e o fato dos pacientes terem fácil acesso a equipe médica ou de enfermagem via celular e até mesmo o comparecimento ao ambulatório sem consulta agendada ou vinda espontânea ao pronto socorro. A não análise dos fatores socioeconômico e grau de escolaridade nos grupos, especialmente do APP também não permitiram melhor caracterização de possíveis fatores para aderência ou não à solução digital. E por fim o estudo é unicêntrico, pois visava buscar soluções às demandas peculiares do nosso serviço, o que pode dificultar a generalização de resultados. Mas é um estudo da vida real e pode servir de base para conscientizar a importância de reconhecer um efeito imuno mediado através do monitoramento remoto.

Em virtude dos resultados apresentados (Tabela 13), foi possível notar a importância de uma ferramenta que auxilie o paciente a relatar eventos adversos, e prontamente ser acionado pelo enfermeiro para monitorar sua queixa. A partir deste fato e do nosso estudo a instituição identificou formas de melhorias, para aperfeiçoar a aderência e facilitar o acesso do paciente ao dispositivo. Está em construção um link que será enviado pelo WhatsApp, e desta forma o paciente interage sem precisar instalar outro app em seu aparelho, esta mudança se dá pelo fato de pesquisas apontarem que a população brasileira utiliza aplicativos de enviar ou receber mensagens de texto em 92% dos usuários de internet (IBGE, 2022).

Tabela 13: Resumo dos resultados encontrados

Objetivos	Controle	Grupo App
Taxa de interrupção da imunoterapia	8%	5,7%
Taxa de descontinuidade da imunoterapia	4,4%	1.9%
Taxa de comparecimento à unidade de emergência	51,4%	60,7%
Taxa de internação hospitalar	30,6%	27,5%
Duração da internação por evento adverso	10 dias	6 dias
Taxa de morte por evento adverso	0%	0%
Taxa de eventos adversos maior ou igual a grau 3	4,6%	11,2%
Taxa de uso de corticoterapia (dose > que equivalente 10mg de prednisona ao dia)	17,6%	24,5%
Taxa de uso de drogas imunossupressoras outras que não corticoide	0%	0%
Taxa de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI)	63,6%	0%
Número de aplicações de imunoterapia	9	8,5
Análise especulativa de taxa de resposta à imunoterapia	73,3%	71,2%
Análise específica no grupo de pacientes com uso do aplicativo Carmen		
Taxa de aderência ao uso do aplicativo Carmen		37,7%
Taxa de “alertas falsos”		0%

Legenda:**App:** application

6 CONCLUSÃO

Em resumo a coleta de dados das medidas de resultados relatados pelo paciente, podem ser usados para melhorar o acompanhamento dos EAIR , mas o nosso APP Carmen, na forma como esta ainda tem baixa aderência e não diminuiu a necessidade de vindas à emergência do hospital, mas diminuiu a necessidade de interrupção do tratamento, a mediana de duração das internações e reduziu para nenhuma necessidade de suporte em UTI. Muito embora, reconhecemos algumas limitações pertinentes a um estudo retrospectivo e unicêntrico.

IMPACTO: o aplicativo reduziu a internação de pacientes em UTI, apesar de uma baixa aderência dos pacientes , o que motivou a troca na forma como será feito este monitoramento eletrônico no A. C. Camargo a partir de agora.

APLICABILIDADE: o app na forma como esta se mostrou falho e precisa ser aprimorado para se adequar e cumprir melhor o que se espera de um monitoramento eletrônico remoto. Assim de imediato , podemos compartilhar a experiência da construção de um APP até a sua implantação no dia a dia, prevendo que um modelo mais próximo do ideal, precisa encontrar um formato mais acessível e rapidamente modulável de acordo com as características e necessidades dos pacientes e equipe de saúde.

INOVAÇÃO: O uso na imunoterapia de um monitoramento eletrônico, se encontrado um formato mais amigável, pode abrir portas a monitoramentos remotos em outras terapias como quimioterapia, hormonioterapia, pós operatórios e radioterapia.

7 REFERÊNCIAS

A.C. CAMARGO CANCER CENTER. Biografias, Disponível em: <<https://accamargo.org.br/institucional/biografias>>. Acesso em: 26 jun. 23.

Aapro M, Bossi P, Dasari A, et al. Digital health for optimal supportive care in oncology: benefits, limits, and future perspectives. *Support. Care Cancer* 2020; 28:4589–4612.

ANS – AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Nota Técnica nº 3/2020/DIRADDIDES/DIDES. Rio de Janeiro, 2020a.

Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872-2878.

Basch, E et al. “Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 34,6 (2016): 557-65.

Basch E, et al. Resultados gerais de sobrevivência de um estudo que avalia os resultados relatados pelo paciente para monitoramento de sintomas durante o tratamento de rotina do câncer. *JAMA*. 2017;318(2):197–198.

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3167-75. Corrected and republished in: *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):715-723.

Brasil. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018 – Dispõe sobre a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD). Diário Oficial da União, Brasília (DF) 2018 14 ago.

CAETANO, R. et al. Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela COVID-19: uma reflexão sobre os espaços e iniciativas no contexto brasileiro. *Cadernos de*

Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, e00088920, 2020.

Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. Cancer Ther. Eval. Progr. 2017; 155.

Cancer Tomorrow [Internet]. gco.iarc.fr. [cited 2021 Dec 12]. Available from: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotyp>>.

CONASS - Conselho Nacional de Secretários de Saúde: Painel Covid- 19. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>>. Acesso em: 26 nov. 22.

Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-1828.

Daniel Vargas P. de Almeida; Justine M. Anderson; Daniel C. Danila; Michael J. Morris; Susan F. Slovin; Wassim Abida; Erica D. Cohn; Raymond E. Baser; Howard I. Scher; Karen A. Autio. Evaluating Immune-Related Adverse Events Using PRO-CTCAE in a Phase II Study of Ipilimumab for Hormone-Sensitive Prostate Cancer. . *J Immunother Precis Oncol*. 2023; 6:162–169.

Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51-71. Published 2017 Aug 24.

Delgado GV, Carvalho RB, Leite RS, Castro JM. EMPODERAMENTO POR MEIO DE APLICATIVOS DE SAÚDE: Um Estudo de Caso de um Aplicativo para Gestantes EMPOWERMENT THROUGH HEALTH APPS: A Case Study of an Application for Pregnant Women. *Rev. Adm. da UNIMEP* 2019; 17:89–115.

Escobar G F. Incorporação de soluções digitais em oncologia e seu impacto na experiência do paciente. [tese]. São Paulo: – Fundação Getúlio Vargas; 2021

Futuro da saúde, 2022. Custo-efetividade: tema seguirá no centro do debate da saúde

suplementar e do SUS. Disponível em: <<https://futurodasaude.com.br/custo-efetividade/>>. Acesso em: 19/10/2023.

Gaillard, V., Lhuillier, A., Bigot, C. *et al.* Impact of the app-based and nurse-led supportive care program AKO@dom on dose intensity of oral-targeted therapies in patients with metastatic renal cell cancer: a multicentric observational retrospective study. *Support Care Cancer* 30, 6583–6591 (2022).

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092.

GLOBOCAN 2021, Estimated number of incident cases worldwide, both sexes, all ages. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em 15 fev. 23

Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264-iv266]. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1510-1517.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA PNAD Contínua TIC 2022:

Internet chega a 91,5% dos domicílios do país. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Pesquisas por Amostra de Domicílios, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2022. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102040_informativo.pdf>.

IPEA, 2020. A avaliação de tecnologias em saúde e sua incorporação ao sistema único. Disponível em: <<https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/223-a-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-e-sua-incorporacao-ao-sistema-unico-3>>. Acesso em: 19/10/2023.

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34.

Lin GF, Xu Y, Lin H, Yang DY, Chen L, Huang LL, Su XS, Xu YX, Zeng YM. The association between the incidence risk of pneumonitis and PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced NSCLC: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:108011.

Lisboa, K. O., Hajjar, A. C., Sarmiento, I. P., Sarmiento, R. P., & Gonçalves, S. H. R.. (2023). A história da telemedicina no Brasil: desafios e vantagens. *Saúde E Sociedade*, 32(1), e210170pt.

Machado R F. O uso de radiofármacos no diagnóstico de doenças do sistema renal. [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2016

Medicina S/A, 2023. Sustentabilidade na saúde: Tecnologia para um ecossistema equilibrado.

Disponível em: <<https://medicinasa.com.br/sustentabilidade-na-saude/>> Acesso em: 19/10/2023.

Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumabe. *Ann Oncol* 2017

Msaouel P, Oromendia C, Siefker-Radtke AO, et al. Evaluation of Technology-Enabled Monitoring of Patient-Reported Outcomes to Detect and Treat Toxic Effects Linked to Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2122998. Published 2021 Aug 2

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Cadernos de Atenção Primária**, n. 29, 2010. INCA; 2021. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf> Acesso em: 29 set. 21.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020: incidência de câncer no Brasil. INCA; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 23.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer: incidência de câncer no Brasil. INCA; 2021. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 16 ago. 21.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estadiamento INCA; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estadiamento>>. Acesso em: 29 set. 21.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estatísticas de câncer; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 21 set. 21.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tratamento do câncer; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento>>. Acesso em: 29 set. 21.

Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger

C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115.

Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Kopyltsov E, Méndez-Vidal MJ, Kozlov V, Alyasova A, Hong SH, Kapoor A, Alonso Gordo T, Merchan JR, Winkquist E, Maroto P, Goh JC, Kim M, Gurney H, Patel V, Peer A, Procopio G, Takagi T, Melichar B, Rolland F, De Giorgi U, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Dutcus CE, Smith AD, Dutta L, Mody K, Perini RF, Xing D, Choueiri TK; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300.

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.

Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [published correction appears in *Ann Oncol*. 2016 Jul;27(7):1362]. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2375-2391.

O'Leary CL, Pierce N, Patel S, Naidoo J, Immune-Related Toxicity in Nonsmall cell Lung Cancer: Current State-of-The-Art and Emerging Clinical Challenges, *Journal of Thoracic Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.11.018>.

Rafaela Rossetti, Heloísa Brand, Sarah Caroline Gomes Lima, Izadora Peter Furtado, Roberta Maraninchi Silveira, Daianne Maciely Carvalho Fantacini, Dimas Tadeu Covas, Lucas Eduardo Botelho de Souza, Combination of genetically engineered T cells and immune checkpoint blockade for the treatment of cancer, *Immunotherapy Advances*, Volume 2, Issue 1, 2022, Itac005.

Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):217.e1-228.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

SANTOS, JP dos.; RIBEIRO, M. de SF.; BENDICHO, MT.; SILVA JÚNIOR, GB da.; XAVIER, RMF. Reações Adversas Imunomediadas em Pacientes Tratados com Inibidores de Checkpoints Imunológicos em Hospital Filantrópico de Salvador. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.], v. 2, pág. e58510212928, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12928>>. Acesso em: 4 set. 2023.

Seymour L, Cancer C, Group T, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. **Lancet Oncol**. 2017; 18:e143–e152.

Sociedade Brasileira de Imunologia, 2018. Disponível em <<https://sbi.org.br/2018/10/15/nobel-de-medicina-para-imunologistas-repercute-no-immuno-2018/>>. Acesso em 15 dez. 21

Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors-An overview. *Rheumatol. (United Kingdom)* 2019; 58:vii7–vii16.

Trojan A, Huber U, Brauchbar M, Petrausch U. Consilium Smartphone App for Real-World Electronically Captured Patient-Reported Outcome Monitoring in Cancer Patients Undergoing anti-PD-L1-Directed Treatment. *Case Rep Oncol*. 2020;13(2):491-496. Published 2020 May 12.

VARELA DELGADO, Gustavo et al. Empoderamento por meio de aplicativos de saúde: Um Estudo de Caso de um Aplicativo para Gestantes. *Revista de Administração da UNIMEP*, v. 17, n. 1, p. 89–114, 2019.

Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer*. 2018;9(10):1773–81.

Zhang W, Gu J, Bian C, Huang G. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 25;12:686876.

Wainstein, Alberto Julius; Calabrich, Aknar ; Melo, Andréia Cristina de; Buzaid, Antonio Carlos; Katz, Artur; Anjos, Carlos Augusto dos; Ferreira, Carlos Gil; Baldotto, Clarissa ET AL. “Diretrizes brasileiras de manejo de toxicidades imunomediadas associadas ao uso de bloqueadores de correceptores imunes”. *Braz J Oncol* 2017; 13:1–15.

Waldman, AD, Fritz, JM & Lenardo, MJ Um guia para imunoterapia do câncer: da ciência básica das células T à prática clínica. *Nat Rev Immunol* 20, 651-668 (2020).

Weinmann SC, Pisetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(Suppl 7):vii59-vii67.

Weldring T, Smith SM. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 2013 Aug 4;6:61-8.

Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185]. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-133.

World Health Organization. (WHO) World Alliance for Patient Safety. The conceptual

framework for the international classification for patient safety: final technical report. Version 1.1. [Genebra]: World Health Organization, Jan. 2009.

World Health Organization. WHO Guideline: Recommendations on digital interventions for health system strengthening. World Health Organization; 2019.

World Health Organization (WHO) [Internet]. Globocan 2021: Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+] All cancers World. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotyp>>. Acesso em: 16 ago. 21.

8 Anexo

8.1 Carta da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

	A.C. Camargo Cancer Center	FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE - A.C. CAMARGO CANCER CENTER		Plataforma Brasil
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP				
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA				
Título da Pesquisa: O impacto do monitoramento de soluções digitais nos eventos adversos imunomediados em pacientes com câncer tratados com imunoterapia em um Câncer Center				
Pesquisador: JOSE AUGUSTO RINCK JUNIOR				
Área Temática:				
Versão: 1				
CAAE: 58849522.3.0000.5432				
Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE				
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio				
DADOS DO PARECER				
Número do Parecer: 5.478.294				
Apresentação do Projeto:				
As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos "Projeto.pdf" postado em 07/04/2022, e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1897500.pdf" postado em 19/05/2022:				
Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo				
Bairro: Liberdade		CEP: 01.509-900		
UF: SP	Município: SAO PAULO			
Telefone: (11)2189-5020	Fax: (11)2189-5020	E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br		

Página 01 de 13

8.2 Termo de consentimento aplicado para instalar o app Carmen



Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS
I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº: APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:**

Determinação de mecanismos imunes e biomarcadores sistêmicos associados à falta de resposta à imunoterapia e desenvolvimento de eventos adversos em pacientes com câncer. Impacto de soluções digitais no monitoramento de eventos adversos à imunoterapia.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Kenneth J. Gollob, Ph.D.

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

Larissa de Melo Kuil, M.Sc.
 Enfermeira Pesquisadora, AC Camargo Cancer Center
 Graziela Ferreira Escobar
 Gerente Senior de Operações, AC Camargo Cancer Center
 Rosemary Silva
 Supervisora de Enfermagem, AC Camargo Cancer Center

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

Duração: 42 meses.

III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa Determinação de mecanismos imunes e biomarcadores sistêmicos associados à falta de resposta à imunoterapia e desenvolvimento de eventos adversos em pacientes com câncer, que será realizado no A.C. Camargo Cancer Center, pois seu médico indicou um tratamento com imunoterapia (tratamento que promove a

Rúbrica do pesquisador ou pessoa delegada:	Rúbrica do Paciente:
--	----------------------



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

estimulação do sistema imunológico). Seu tratamento será realizado no Centro de Imunoterapia – Central de Quimioterapia, por equipe especializada de enfermagem. A pesquisa ocorrerá no mesmo ambiente e o senhor será convidado a instalar um aplicativo, para acompanhamento de seus sintomas enquanto estiver em casa.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

O estudo tem a finalidade de identificar qual é o impacto da implementação de soluções de monitoramento remoto (através de aplicativo de aparelho celular) para pacientes oncológicos na detecção precoce de eventos adversos em tratamento no Centro de Imunoterapia e também qual é a experiência do paciente na utilização deste recurso.

V – DESENHO DA PESQUISA

Esperamos que todos os pacientes maiores de 18 anos que iniciarem ou estiverem em tratamento com imunoterapia, participem deste estudo.

VI – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

O paciente maior de 18 anos, que iniciar ou estiver em tratamento com imunoterapia será convidado a participar do estudo. Após assinar o TCLE, que será aplicado pela equipe de enfermagem após treinamento específico, receberá instruções de instalação do aplicativo e teste de funcionalidade inicial. Após instalação, o paciente será monitorado semanalmente ou sempre que interagir com o aplicativo em âmbito domiciliar. Sintomas identificados serão alertados em plataforma específica do aplicativo e o enfermeiro responsável fará o monitoramento e avaliação de comparecimento à Emergência. A experiência do paciente com a introdução do aplicativo será avaliada periodicamente. A interrupção de acompanhamento pelo aplicativo será considerada quando: o paciente não estiver mais interessado em permanecer em acompanhamento e o médico titular concordar.

VII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

O paciente pode sentir desconforto ou ansiedade durante as interações. Os pesquisadores estarão disponíveis para conversar e prestar apoio se necessários, frente a estas situações.

VIII - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

O paciente terá benefício direto, expresso pelo acompanhamento de sintomas em âmbito domiciliar, facilidade de comunicação, avaliação precoce de situações de risco e acolhimento frente a suas necessidades.

Os dados coletados neste estudo servirão de base para entendimento das soluções digitais para monitoramento de pacientes oncológicos, possibilitando estudos futuros.

IX - CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

X - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os

Rúbrica do pesquisador ou pessoa delegada:	Rúbrica do Paciente:
---	-------------------------



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XI – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Os dados fornecidos, coletados e obtidos neste protocolo de pesquisa, poderão ser utilizados em estudos futuros.

Em qualquer ocasião e a qualquer tempo, você terá o direito de acesso às informações e resultados obtidos, recebendo orientações quanto as suas implicações.

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa por em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

XII – QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr(a). Kenneth J. Gollob

Departamento de Imuno-Oncologia do A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 5138/ 2946

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, _____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do participante
ou responsável legal

_____/_____/_____
Data

Assinatura do pesquisador responsável ou
profissional delegado

_____/_____/_____
Data

Rúbrica do pesquisador
ou pessoa delegada:

Rúbrica do
Paciente: