



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

BRUNA NOVAES NETO

**ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA CLÍNICA COM PACIENTES SEM
POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS DE CURA**

Rio de Janeiro

2017

BRUNA NOVAES NETO

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA CLÍNICA COM PACIENTES SEM
POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS DE CURA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, de instituições de ensino superior associadas, como requisito final à obtenção do Título de Mestre em Bioética orientada pela Professora Doutora Marisa Palácios.

Rio de Janeiro

2017

N469 Neto, Bruna Novaes.

Aspectos éticos da pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura / Bruna Novaes Neto. – Rio de Janeiro: UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ, 2017.

105 f.: il.; 30cm.

Orientadora: Marisa Palácios.

Dissertação (Mestrado) - UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, 2017.

Referências: f. 85-89

1. Ensaio clínico. 2. Doente terminal. 3. Protocolos clínicos. 4. Ética. 5. Bioética. I. Palácios, Marisa. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. III. Universidade Federal Fluminense. IV. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. V. Fundação Oswaldo Cruz. VI. Título.

CDD 171.7

FOLHA DE APROVAÇÃO

BRUNA NOVAES NETO

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA CLÍNICA COM PACIENTES SEM POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS DE CURA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, em Associação UFRJ-FIOCRUZ-UERJ-UFF, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva.

Aprovada em 13 de julho de 2017.

Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego

Doutora

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Andréia Cristina de Melo

Doutora

Instituto Nacional de Câncer

Suely de Oliveira Marinho

Doutora

Universidade Federal do Rio de Janeiro

A Oxalá, que me deu o prazer desta encarnação, conduzindo-me pelos caminhos que jamais imaginei trilhar e possibilitando-me aprender com aqueles que sempre estarão zelando por nós.

A estes Bons Amigos, que nunca me deixaram desamparada, sempre me guardaram e incentivaram.

AGRADECIMENTOS

A Professora Marisa Palácios pela orientação valiosa, compreensão e especialmente por infinitos momentos de conhecimento, pela parceria neste e nos caminhos que virão.

A Professora Suely Marinho por aceitar o convite para participar da banca de defesa. Agradeço ainda o conhecimento compartilhado durante as aulas do mestrado.

A Dra. Andreia Melo, por ter proporcionado todas as condições para que eu pudesse fazer o mestrado. Por aceitar o convite pra participar da banca de defesa e por me apoiar na concepção do que foi um dia o projeto pra este.

A Mestre Flávia Alves pela parceria na revisão dos artigos, pelo compromisso com a verdade e pontualidade. A Flávia Alves minha colega de trabalho, amiga e cúmplice. MUITÍSSIMO obrigada pelas intermináveis noites de revisões, pela cumplicidade nas preocupações, angústias e no amparo nos momentos difíceis. Sua ajuda foi primordial para o desenvolvimento deste.

A bibliotecária Daniele Masterson pela ajuda, paciência e todo ensinamento na elaboração do mapa conceitual e das chaves de busca.

A todos os bibliotecários do IESC, pela paciência e dedicação na revisão deste e na recuperação dos artigos.

A minha família, que por sorte minha veio nesta jornada duplicada – As minhas mães Marilza e Márcia e ao meu pai Robson que, distantes fisicamente ou não, sempre estavam presentes em suas orações, torcidas, preocupações. Obrigada por todo suporte e incentivo.

Os meus pais que não fazem parte desse plano. Obrigada por contribuírem com minha formação e meu caráter. E por todo carinho e orientação recebida.

Os meus irmãos de sangue e de espírito (Bruno, Daniel, Elias, Gerlaine e Patrícia), obrigada por aguentarem as intermináveis horas de reclamações ou ainda as ausências. Obrigada pelo apoio vindo de todas as formas.

As minhas tias Altiva e Maria de Fátima por me ajudarem desde a graduação. Sem o suporte de vocês teria sido impossível chegar até aqui.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização dessa pesquisa.

A Oxalá e aos meus, por serem os companheiros de todas as horas.

“Os homens temem a morte como as crianças temem ir no escuro; e assim como esse medo natural das crianças é aumentado por contos, assim é o outro.”

Francis Bacon

RESUMO

NETO, Bruna Novaes. **Aspectos éticos da pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura.** Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – PPGBIOS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Foi realizada revisão integrativa da literatura com objetivo identificar questões éticas relacionadas à pesquisa clínica com teste de medicamentos aos participantes sem possibilidades terapêuticas de cura, e analisá-las à luz do princípalismo. O levantamento bibliográfico nas bases *Medline via Pubmed; Web of Science; Scopus; Scielo* identificou 91 artigos, sendo 16 compondo a amostra. A análise identificou variação temporal entre os anos de publicação de 1995 a 2014. Quanto aos periódicos de publicação dos artigos, percebeu-se heterogeneidade na área terapêutica com predomínio da oncologia. Sobre as fases da pesquisas clínicas, 08 artigos discutiam as questões éticas do fase I e 01 em fase 0. Os demais abordavam ética independente da fase da pesquisa. Os dados foram categorizados conforme o método de análise de *Bardin* em 04 cenários: 1-Por que fazer ensaios clínicos para teste de medicamentos com doentes fora de possibilidades de cura? 2-Que razões têm as pessoas sem possibilidade de cura para participar de pesquisas clínicas? 3-Quais as principais preocupações que os pesquisadores devem ter? 4-Conflitos dos profissionais. No primeiro, a justificação para realização de estudos clínicos com doentes fora de possibilidades curativas consistiu na argumentação do benefício individual de cada participante e posteriormente do coletivo. A existência de um benefício individual pode ser discutível, dependendo da fase que a pesquisa está sendo desenvolvida. No segundo cenário a autonomia está expressa nas motivações dos pacientes em participar de pesquisa clínica. O mesmo princípio se aplica ao terceiro, no qual encontramos as preocupações da equipe quanto à voluntariedade, vulnerabilidade e “*Therapeutic Misconception*”, particularidades que caracterizam falha na aplicação deste princípio aos sujeitos participantes. Destaca-se um dos pontos de vulnerabilidade em que o paciente sem possibilidade de cura tem em relação aos outros sujeitos de pesquisa clínica. Pelo impacto da doença avançada e a certeza de uma morte próxima, o mesmo transforma a informação recebida de forma a satisfazer o seu desejo íntimo de lutar pela vida e fugir da falta de tratamentos curativos. No quarto cenário as discussões de conflito de interesse reforçam as afirmações de Beauchamp e Childress sobre os limites da obrigação profissional como pesquisador ou por interesse próprio e o dever para com o paciente. Assim como o conflito de papéis questiona a obrigação profissional das atribuições do médico pesquisador e do médico assistencial. Os dados apresentados nos sugere que a preocupação ética com este perfil de pacientes existe somente para estudos onde a relação risco versus benefício é mais crítica. A inquietação permanece sobre se o paciente sem possibilidade de cura não é identificado corretamente ou se são iguais aos pacientes com potencial curativo. Concluimos, portanto, com a necessidade de estudos futuros traçarem o perfil deste sujeito sem possibilidades de cura inseridos em pesquisa clínica no Brasil, bem como estudos sobre a motivação destes pacientes na participação de pesquisas clínicas.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos. Bioética. Doença avançada.

ABSTRACT

NETO, Bruna Novaes. **Aspectos éticos da pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura.** Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – PPGBIOS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

An integrative literature review was conducted with the objective to identify ethical issues related to clinical trial with investigational product to include participants without therapeutic possibilities of cure, and to analyze according to principlism. Bibliographic survey was Medline databases via Pubmed; Web of Science; Scopus; Scielo and identified 91 articles, 16 composing the sample. The analysis identified a rate variation of time in years of publication from 1995 to 2014. Regarding the periodicals, it was noticed different therapeutic areas with predominance of oncology. Regarding the phases of clinical trial, 08 articles discussed the ethical issues of phase 1 and 1 in phase 0. The others one approached about ethics generally. Data were categorized according to *Bardin* method of analysis in 5 scenarios: 1 Why development clinical trials to test drugs for patients out of reach of cure? 2 What are the reasons that motivate people who have disease without a cure enroll in clinical trials? 3 What are the main concerns that researchers should have? 4 Conflicts of professionals. In the first scenario, the justification for conducting clinical trials to patients with incurable disease was based on the argument of the individual benefit of each participant and then benefit of the others. Individual benefit may be discussed according to phase of the Trial. In the second scenario, autonomy is notice in patients' motivations. The same principle is applied to the third, which was related to the mains concerns such as willingness, vulnerability and therapeutic misconception. In this case, the principle of autonomy failed when theses situation happened. Patient with no possibility of cure are more vulnerable in relation to patient who are under curative disease. Due to the impact news of the advanced disease and the certainty of a near death, patients can change the real information in order to satisfy their desire to fight for life and to escape the lack of curative treatments. In the fourth scenario, conflict of interest discussions reinforce Beauchamp and Childress assertions about the limits of professional duty as researcher or self-interest, and duty to patients. Conflict of the roles argued the physician's duties as a researcher or as a assistential physician. Data suggested that the ethical concern with this patient profile exists only for studies where the risk against benefit relationship is more critical. The main question remained about whether the unhealthy patient is not identified correctly or are matched to patients with curative potential. We conclude, therefore, with the needs of future studies to define the profile of this subject without possibilities of cure in Brazil, as well as studies about their motivation in enrolling on clinical trials.

Key words: Clinical trials. Bioethics. Advanced disease.

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1- Definição de termos sobre cuidado paliativo e terminalidade | 20 |
| Quadro 2 - Palavras-chaves e descritores de busca utilizados no levantamento dos dados bibliográficos..... | 35 |
| Quadro 3 - Estratégias de busca – chaves utilizadas em cada base de dados bibliográficos, as datas em que foram realizadas as buscas e o número de artigos selecionados em cada base .. | 36 |
| Quadro 4 - Critérios de inclusão do artigo no estudo | 37 |
| Quadro 5 - Critérios de Exclusão dos artigos no estudo | 37 |
| Quadro 6 - Títulos dos artigos aceitos para avaliação e extração de dados, ano de publicação e periódico | 41 |
| Quadro 7- Frequência dos artigos quanto à publicação no periódicos | 42 |
| Quadro 8 - Frequência de artigos quanto o aparecimento nas bases de dados..... | 43 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 - Demonstrativo do número de ensaios clínicos para doença avançada registrados no Clinicaltrials.gov, segundo faixa temporal e a fase do estudo | 15 |
| Gráfico 2 - Distribuição de Artigos por faixa temporal..... | 42 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1- Modelo integrado de cuidados curativos e paliativos para doença progressiva crônica | 18 |
| Figura 2 - Esquema de fases da pesquisa clínica..... | 24 |
| Figura 3 - Missões das Agências de Regulamentação Técnica em Pesquisa | 25 |
| Figura 4 - Cronologia das revisões da Declaração de Helsinque | 28 |
| Figura 5 - Regulamentações | 29 |
| Figura 6 - Diagrama referente ao processo de eleição dos estudos para composição da amostra estudada | 38 |
| Figura 7 - Diagrama artigos selecionados - Amostra final..... | 39 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|--|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CIOMS | Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| CREMESP | Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo |
| EMA | European Medicines Agency |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GCP | Good Clinical Practice |
| ICH | Conferência Internacional de Harmonização |
| IND | Investigational New drug |
| IRB | Institutional Review Board |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| UNESCO | Organização das Nações Unidas para Educação, a Ciência e a Cultura |
| WHO | World Health Organization |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 OBJETIVO | 16 |
| 1.2 JUSTIFICATIVA | 16 |
| 2 PACIENTES SEM POSSIBILIDADES DE CURA | 18 |
| 3 PESQUISA CLÍNICA E ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA..... | 22 |
| 3.1 PESQUISA CLÍNICA | 22 |
| 3.2 MARCOS REGULAMENTARES E ÉTICO EM PESQUISA CLÍNICA..... | 26 |
| 3.3 OS PRINCÍPIOS NORTEADORES DA ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA | 30 |
| 3.3.1 Respeito à Autonomia | 31 |
| 3.3.2 Não-Maleficência | 31 |
| 3.3.3 Beneficência..... | 32 |
| 3.3.4 Justiça | 33 |
| 4 MÉTODO | 34 |
| 4.1 TIPO E DESENHO DO ESTUDO..... | 34 |
| 4.2 ESTABELECIMENTO DA QUESTÃO DE PESQUISA | 35 |
| 4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS | 35 |
| 4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS..... | 37 |
| 4.5 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS | 38 |
| 4.6 CATEGORIZAÇÃO DOS DADOS | 39 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES | 41 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 83 |
| REFERÊNCIAS | 85 |
| APÊNDICE | 90 |
| APÊNDICE 01 – ARTIGOS NÃO DISPONÍVEIS..... | 91 |
| APÊNDICE 02 – ARTIGOS EXCLUÍDOS | 92 |
| APÊNDICE 03 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS..... | 97 |
| APÊNDICE 04 – TABELA INTEGRATIVA | 98 |

1 INTRODUÇÃO

Os avanços científicos no campo da assistência aos enfermos são provenientes de estudos realizados a partir de observações e experimentações com elevado rigor metodológico. Esses estudos, se bem sucedidos ao final do processo resultam na aprovação para a comercialização de um arsenal terapêutico de medicamentos, com o objetivo de prevenir doenças, curá-las ou controlar o seu avanço a fim de aumentar a expectativa de vida com qualidade (ZUCCHETTI; MORRONE, 2012).

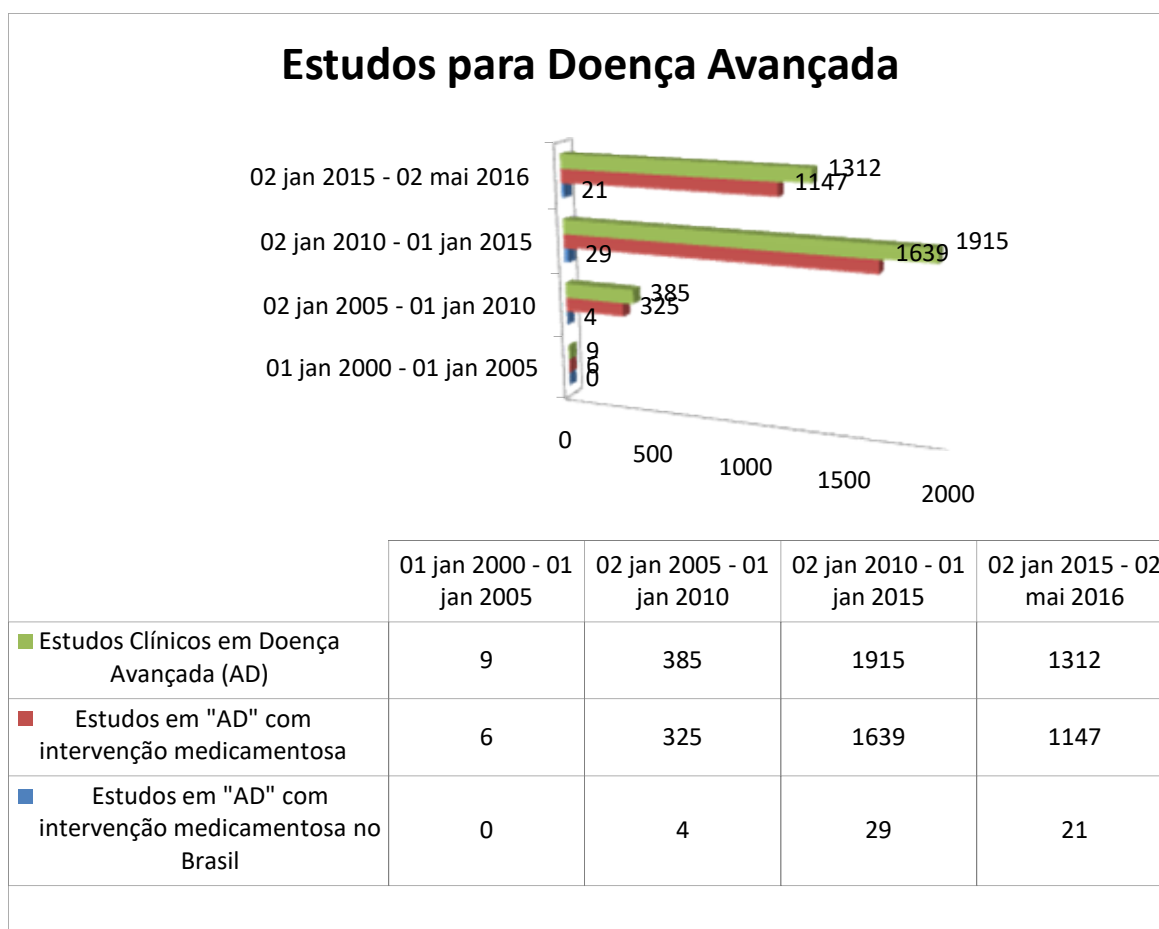
Para que estas medicações venham a fazer parte da prática clínica, é mandatório atender regulamentações e normas rígidas que estabelecem um fluxograma com várias etapas desde a descoberta ou invenção de um novo composto até a comercialização de um medicamento. Iniciam com a descoberta de um composto, evolui com ensaios *in-vitro* e *in-vivo* com animais, fase pré-clínica, até chegar às pesquisas com seres humanos – pesquisas clínicas. São divididas metodologicamente em 4 fases sendo a fase I para avaliar a segurança do produto investigacional, fase II para avaliar eventos adversos em curto prazo tidos como estudo terapêutico piloto, fase III como estudo terapêutico ampliado para definição de eficácia e fase IV após comercialização (ANVISA, 2013; QUENTAL; SALLES FILHO, 2006).

A fim de garantir a proteção ao sujeito participante da pesquisa clínica, além da análise técnica que compete à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2012), a análise ética é realizada pelo sistema CEP-CONEP coordenado pelo Conselho Nacional de Saúde. Quando o medicamento é patrocinado por instituições estrangeiras a avaliação ética é realizada por duas instâncias, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (BRASIL, 2012). A análise ética consiste em resguardar com os princípios *prima-facie* de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça, os interesses dos sujeitos de pesquisa e da sociedade em detrimento dos demais envolvidos no processo de desenvolvimento de medicamentos incluindo pesquisadores e membros da indústria farmacêutica.

Nos últimos anos, membros da CONEP e CEP, vêm incluindo em sua prática desafios em avaliar a eticidade frente aos avanços da biotecnologia que permitem inclusive propostas de estudos cujos produtos investigacionais têm intenção de prolongar a vida de pacientes acometidos por doenças crônicas cuja cura ainda seja desconhecida, sejam elas incapacitantes

ou não. Corroboram essas informações dados do *ClinicalTrials.gov**¹ onde demonstram um crescimento maior que 725% no quantitativo de estudos clínicos realizados no Brasil de fase III com medicações para doença avançada, conforme gráfico 1. Sendo esses estudos multicêntricos, indagamos sobre o que vem sendo discutido mundialmente quanto à inclusão destes pacientes em protocolos de pesquisa.

Gráfico 1 - Demonstrativo do número de ensaios clínicos para doença avançada registrados no Clinicaltrials.gov, segundo faixa temporal e a fase do estudo



Fonte: Elaborado pela própria autora com base nos dados obtidos do ClinicalTrials.gov (CLINICALTRIALSGOV, 2016a).

Contudo, alguns autores (KOVÁCS, 2003; PESSINI, 2001) apontam que o uso das novas tecnologias que permitem prolongar a vida, podem provocar a prorrogação do

¹ ClinicalTrials.gov - Maior base de dados utilizada para registro de estudos clínicos. Site administrado pelo [U.S. Department of Health & Human Services](http://www.clinicaltrials.gov) órgão do governo americano responsável pelo controle e registro de todos os estudos clínicos realizados em seu país.

sofrimento e da dor. Neste caso, tal prolongamento pode ser considerado uma ameaça à dignidade do paciente. Essas ponderações que os autores do campo da Bioética apresentam sustentam nossa inquietação com a utilização da população sem possibilidade de cura em pesquisa clínica.

Sendo assim, partimos das premissas de que pesquisas clínicas com pacientes que experimentam produtos investigacionais sem intenção vigente de cura, podem apresentar enfoque diferenciado para análise ética, com fins de garantir a proteção e dignidade dos sujeitos, frente aos demais estudos cujos produtos têm intenção curativa. Estes pacientes ainda apresentam mais uma camada de vulnerabilidade por encontrarem-se em processo de terminalidade e estarem vulneráveis a expectativas irrealistas de benefícios (MASSO et al., 2004). Associado a esse cenário há escassas possibilidades terapêuticas disponíveis no mercado. Assim a sua participação em um estudo clínico pode ser uma alternativa vigente a alargar a suas chances de continuar vivendo.

Todavia, primeiramente foi formulada à literatura científica a questão de pesquisa: **Quais as implicações éticas envolvidas em pesquisas clínicas com uso de medicação investigacional com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura atuais?** Em seguida após a análise do material, a questão que precisará ser respondida é se a análise principialista, com base nos 4 princípios, é suficiente para garantir a proteção dos participantes sem possibilidades de cura atuais em pesquisa com medicação investigacional.

1.1 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é:

- Identificar na literatura científica internacional as questões éticas relacionadas à pesquisa clínica de teste de medicamentos com participantes sem possibilidades terapêuticas atuais de cura, e analisá-las à luz do principialismo.

1.2 JUSTIFICATIVA

O avanço tecnológico, principalmente na área de novos fármacos para prolongamento da sobrevida de pacientes, vem crescendo de forma exponencial em todo o Mundo, estando o Brasil incluído neste contexto e sendo um país com grande destaque nos estudos com uso de medicação experimental.

Podem ser elencadas como razões que justificam a investigação aqui proposta o aumento no número de pessoas que se submetem a estes estudos clínicos, a discussão existente em torno de tecnologias para o prolongamento de vida, a relação risco *versus* benefício dos produtos utilizados, as características específicas desses pacientes em terminalidade que serão sujeitos de pesquisa e ainda a não existência de legislação/regulamentação em pesquisa específica para esse perfil de paciente.

Considerando essas razões, faz-se necessário conhecer o diálogo ético que vem ocorrendo na comunidade científica a fim de analisar o atual panorama ético, uma vez que não se encontra um consenso na literatura ou ainda um guia de instruções para um sujeito que poderá requerer uma conduta diferenciada na execução destas pesquisas.

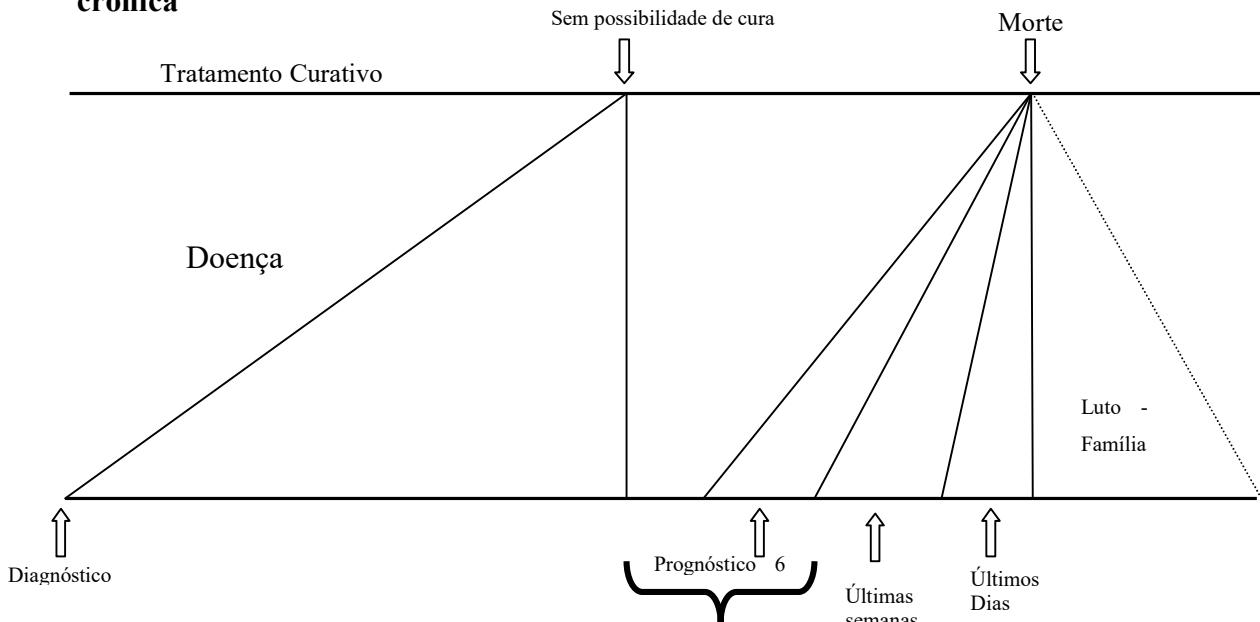
O presente estudo poderá contribuir na descrição do painel ético atual e auxiliar no direcionamento das práticas em pesquisa no Brasil com ênfase no debate sobre os protocolos de pesquisas clínicas e processo de terminalidade.

2 PACIENTES SEM POSSIBILIDADES DE CURA

Este capítulo tratará dos pacientes que são objeto de nossa preocupação, que se encontram em um ponto da evolução da doença em que todas as possibilidades de terapias que visam à erradicação de sua enfermidade já se esgotaram, ou seja, pacientes sem possibilidades de cura: "pacientes para o qual a ciência não possui recurso para deter o avanço fatal da doença, trazendo inquietações para a equipe de saúde, familiares e para o próprio indivíduo"(SILVA; SUDIGURSKY, 2008, p. 505). As alternativas de tratamento disponíveis, tem como objetivo o alívio de sintomas ou da tentativa de manutenção de uma "certa" cronicidade da doença, quer dizer, para algumas patologias é a tentativa de estabilizar o avanço do curso da doença e promover o "distanciamento" do óbito.

Ao dizer que o paciente não possui mais a possibilidade de cura, inevitavelmente o ligamos a um processo de morte que pode paulatinamente se estabelecer ou se instalar de forma impetuosa. A figura 1 demonstra todas as etapas que o paciente percorre desde seu diagnóstico até o óbito, desde o diagnóstico de uma doença grave até a morte e o luto daqueles que o acompanharam.

Figura 1- Modelo integrado de cuidados curativos e paliativos para doença progressiva crônica



Fonte: Elaborada pela autora adaptada de WORLD HEATH ORGANIZATION (2007).

Embora existam algumas fases desde a constatação de falta de possibilidade de cura até o óbito a definição que a literatura trás para pacientes sem possibilidade de cura é a mesma

de paciente terminal “quando sua doença, independente das medidas terapêuticas adotadas, evoluirá de forma inexorável para a morte. A irreversibilidade da doença é definida de forma consensual pela equipe médica, baseada em dados objetivos e subjetivos” (MORITZ et al., 2008, p. 423).

Ainda temos como definição de paciente terminal “pessoas que tenham um prognóstico médico de sobrevida não superior a seis meses” (FRANCISCONI; GOLDIM, 2014) ou “aquele cuja condição é irreversível, independentemente de ser tratado ou não, e que apresenta uma alta probabilidade de morrer num período relativamente curto de tempo (p. ex.: três a seis meses)” (KIPPER, 2009, p. 1).

Obter um conceito de paciente terminal é complexo e dificilmente será unânime. Porém a questão envolve o esgotamento da possibilidade da "cura" e o fato da possibilidade de morte ser inevitável e previsível. No entanto ainda há uma tênue linha decisória entre a perspectiva de cura e a terminalidade (GUTIERREZ, 2001; HENNEMANN-KRAUSE, 2012; QUINTANA et al., 2006).

Determinar que um paciente é terminal pode ser difícil pois perpassa por diversas barreiras para o profissional. Uma das barreiras é aceitar que a cura não é possível para este paciente, assim como, a dificuldade de lidar com os poucos tratamentos a oferecer a este paciente. (GORDON; DAUGHERTY, 2003; GRANDE; TODD, 2000) Aliados ainda a falta de existência de um protocolo clínico objetivo na determinação da terminalidade. (QUINTANA et al., 2006)

No Brasil o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo - CREMESP (2008, p. 22) sugere a não utilização do termo paciente terminal por ser estigmatizante e gerar confusão. Propõem o termo Paciente elegível para Cuidados Paliativos: "pessoa portadora de doença crônica, evolutiva e progressiva, com prognóstico encurtado a meses ou ano". Ainda introduz o conceito de paciente em processo de morte "aquele que apresenta sinais de rápida progressão de doença, com prognóstico estimado a semanas de vida a mês" e fase final da vida onde o prognóstico pode ser estimado em horas ou dias.

Devido a esta pluralidade dos termos e definições utilizados para o conceito de paciente terminal, como por exemplo, os termos: fim de vida, paciente em fase terminal e doença terminal (ABERNETHY et al., 2014; RODRIGUES, 2004), o presente estudo usará como definição base o conceito proposto por MORITZ (2008) , por se tratar de conceito mais abrangente. Porém excluímos os pacientes que se encontram em fim de vida, já que o foco da autora é debater a pesquisa clínica realizada com pacientes passíveis de receber tratamentos para aumento de sobrevida, independente do tipo de patologia acometida.

Antes de falarmos sobre as modalidades de tratamentos se faz necessário definir os termos abordados para esta população, conforme se vê no quadro 1.

Quadro 1- Definição de termos sobre cuidado paliativo e terminalidade

| Termos | Definições | | |
|---|---|--|---|
| | MORITZ et al., 2008 | WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002 | CREMESP, 2008 |
| Paciente em condição terminal | "quando sua doença, independente das medidas terapêuticas adotadas, evoluirá de forma inexorável para a morte. A irreversibilidade da doença é definida de forma consensual pela equipe médica, baseada em dados objetivos e subjetivos." | | Evita usar este termo. Porém conceitua como : " como a existência de doença incurável, o período compreendido entre o final do tratamento curativo e a morte, ou, ainda, como a fase designada como processo de morte, que inclui duas fases distintas: últimas semanas de vida e últimas horas de vida." |
| Cuidados paliativos | | "ações ativas e integrais prestadas a pacientes com doença progressiva e irreversível, e a seus familiares. Nesses cuidados é fundamental o controle da dor e demais sintomas mediante a prevenção e alívio do sofrimento físico, psicológico, social e espiritual." | |
| Paciente elegível para Cuidados Paliativos | | | "pessoa portadora de doença crônica, evolutiva e progressiva, com prognóstico de vida supostamente encurtado a meses ou ano." |
| Ações paliativas: | "Definidas como medidas terapêuticas, sem intenção curativa, que visam diminuir as repercussões negativas da doença sobre o bem-estar do paciente." | | "Qualquer medida terapêutica, sem intenção curativa, que visa a diminuir, em ambiente hospitalar ou domiciliar, as repercussões negativas da doença sobre o bem-estar do paciente. É parte integrante da prática do profissional de saúde, independente da doença ou de seu estágio de evolução" |
| Cuidados ao fim da vida: | "Aqueles prestados aos familiares e aos pacientes em fase aguda e de intenso sofrimento, na evolução final de uma doença terminal, num período que pode preceder horas ou dias o óbito." | | |
| Paciente em processo de morte | | | "Aquele que apresenta sinais de rápida progressão da doença, com prognóstico estimado a semanas de vida a mês" |
| Fase final da vida | | | "Aquele período em que supostamente o prognóstico de vida pode ser estimado em horas ou dias." |
| Tratamento fútil | "É toda intervenção que não atenda ou que seja incoerente com os objetivos propostos no tratamento de um determinado doente". | | |

Fonte: Confeccionada pela autora com base nas definições de MORITZ et al.(2008), da WHO (2002) e da CREMESP (2008).

Tanto os profissionais quanto, o paciente e seus familiares, lidam com a expectativa de que haja meios de prolongar a vida, (MARTIN, 1998; OLIVEIRA; SÁ; SILVA, 2007) ou a manutenção da qualidade desta até o fim de vida. Devido a isto, vários recursos de tratamento, para este fim, podem ser empregados. O que corrobora com o avanço em pesquisas com medicações nesta área, assunto o qual debateremos no próximo capítulo e é o alvo deste estudo.

Uma vez definido quem é o sujeito objeto de nossa preocupação, os pacientes fora de possibilidades de cura atuais, partiremos para caracterizar o contexto no qual se encontram, ou seja, as pesquisas clínicas. Apresentaremos também as regulações que pretendem proteger os sujeitos de pesquisa.

3 PESQUISA CLÍNICA E ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA

Neste capítulo será definido sucintamente o processo de desenvolvimento de um medicamento, com ênfase na pesquisa clínica, seguida pelos marcos regulatórios que contribuíram para a construção do arcabouço ético, até finalmente ser concluído na bioética dos princípios fundamentada na obra *Principles of Biomedical Ethics* escrita por Beauchamp e Childress.

3.1 PESQUISA CLÍNICA

Pesquisa é um termo genérico que nossa regulamentação de ética em pesquisa define como "processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico" (BRASIL, 2012, p. 2)

A pesquisa, de acordo com a definição do Conselho Nacional de Saúde (2012) pode ter diversos desenhos metodológicos que dependem da originalidade do estudo, da intervenção a ser realizada e outros fatores. Neste estudo trataremos de pesquisas intervencionistas, que utilize como intervenção o uso de medicações, ou seja, pesquisa clínica.

O Conselho Nacional de Saúde (CNS) em sua resolução define pesquisa com seres humanos como "investigações científicas realizadas em seres humanos, em sua totalidade ou parte dele, e que o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos" (BRASIL, 2012, p. 2).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) utiliza a definição de pesquisas clínicas como:

[...] estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Estes ensaios são divididos em fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos da cada etapa. (ANVISA, 2003a).

A mesma Agência ainda usa a expressão ensaio clínico como sinônimo:

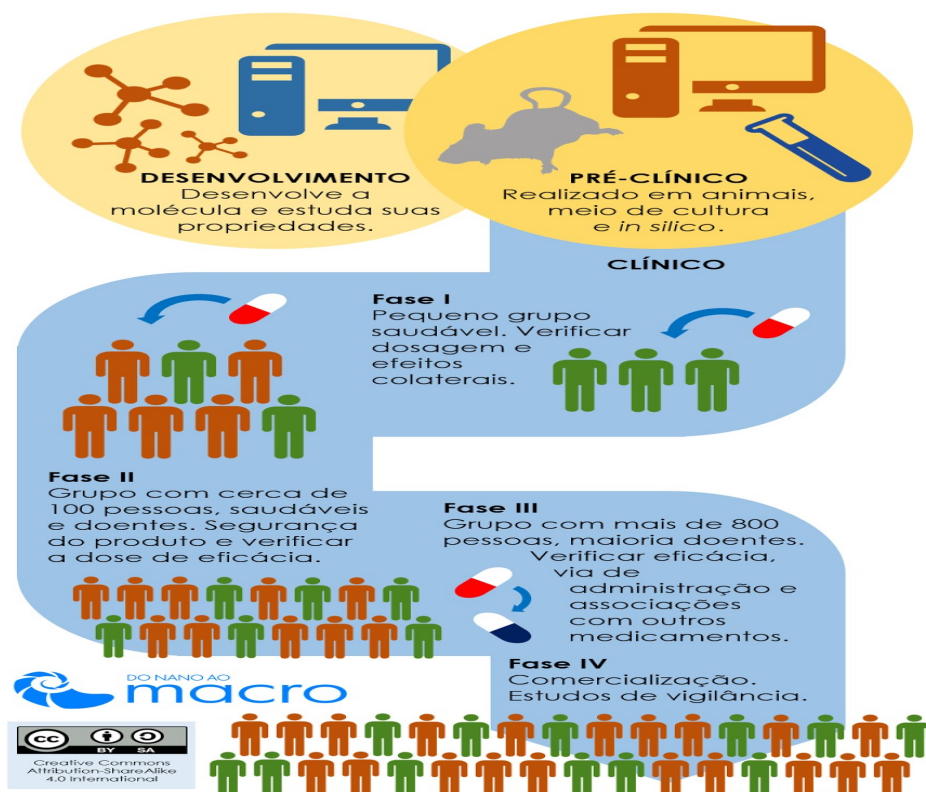
Pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia. (ANVISA, 2016, p. 16).

No entanto, de uma forma geral, em outros países como os EUA o termo utilizado para tal é o de ensaio clínico (*clinical trials*) que consiste em "pesquisa em que seres humanos serão designados a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde" (CLINICALTRIALS.GOV, 2016b). Neste trabalho utilizaremos o termo pesquisa clínica como padrão textual.

A estrutura de pesquisa clínica envolvendo medicação apresenta 05 fases - 01 fase pré-clínica e 04 fases clínicas:

- Na fase pré-clínica após a descoberta da molécula, são realizado os testes *in-vitro* e em animais para avaliação do potencial terapêutico, verificação da toxicidade e segurança (ANVISA, 2003b).
- Na fase I os testes são realizados com sujeitos sadios, salvo quando se trata de doenças que justificam, eticamente, o uso de sujeitos com patologia como é o caso dos estudos oncológicos. Nesta o objetivo é averiguar a dose ideal e segurança do fármaco em um pequeno grupo de voluntários; Concentra a maior parte dos testes de farmacocinética e farmacodinâmica, pois nessa fase traça-se o perfil farmacológico, farmacocinético e farmacodinâmico da droga (ANVISA, 2003b)
- Fase II - visa estabelecer a segurança em curto prazo e inicia os estudos de eficácia; é considerado o estudo terapêutico piloto (ANVISA, 2003b)
- Fase III - aumento da amplitude do estudo, multicêntrico, avaliação risco x benefício do fármaco, perfil das reações adversas (ANVISA, 2003b);
- Na fase IV a medicação já está aprovada e em geral comercializada, são estudos de apoio ao marketing e para detectar eventos poucos frequentes (ANVISA, 2003b).

Figura 2 - Esquema de fases da pesquisa clínica



Fonte: <http://www.nano-macro.com/> acesso em 13 abr 2016.

Desde 2006, surge no cenário de pesquisa clínica os estudos exploratórios de nova droga experimental (IND), os chamados fase 0, os quais, os voluntários recebem microdoses do fármaco para a análise de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (FDA, 2006; MASSUD FILHO, 2016). Estes estudos não tem nenhum objetivo terapêutico e auxiliam no estabelecimento da dose a ser utilizada na fase I porém, ainda trata-se de uma prática pouco abordada, apesar de crescente, tendo em vista sua capacidade de minimizar falhas na fase seguinte – fase I (KARLBERG; SPEERS, 2010; MASSUD FILHO, 2016).

A cada fase o investigador terá que elaborar um extenso relatório de dados contendo todos os dados obtidos até o momento, contendo os dados de segurança, toxicidade, dose, eficácia enfim todos os dados pré-clínicos e clínicos até então obtidos, a brochura do investigador. Esse é anexado ao protocolo do estudo (protocolo de pesquisa clínica), que apresenta em detalhamento o desenho da fase a seguir, os critérios a serem seguidos, justificações do estudo, da amostragem e da dosagem, assim como objetivos e método. Estes serão submetidos à unidade regulatória (Comitê de Ética em Pesquisa local) do país no qual se

dará a pesquisa. O passo seguinte só se iniciará após a aprovação destes (ANVISA, 2016; CNS, 2012).

O modelo de concepção dos Comitês de Ética é único em cada país. Nos Estados Unidos temos um modelo de “*Institutional Review Board – IRB Junta Institucional de Revisão*” aqui representados pelo CEPs Comitês de Ética em Pesquisa responsáveis pela avaliação ética dos estudos. Diferentemente do Brasil, tais IRBs são independentes e possuem um modelo comercial de formação, porém ambos modelos visam a avaliação ética das pesquisas clínicas garantindo a eticidade, justiça e segurança aos pacientes envolvidos.

No Brasil, os CEPs são normatizados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que tem como missão elaborar e atualizar diretrizes e normas para a proteção dos voluntários em pesquisa, podendo ainda acompanhar e avaliar protocolos de acordo com sua especificidade (BRASIL, 2012).

Para o controle dos fármacos das pesquisas em seres humanos, cada país criou uma agência técnica. Sendo as de maior expressão a FDA (*US Food and Drug Administration*) e a EMA (*European Medicines Agency*), respectivamente agências do Estados Unidos e da União Européia. No Brasil a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é a agência que cumpre o papel.

Figura 3 - Missões das Agências de Regulamentação Técnica em Pesquisa



Fonte: Elaborado pela própria autora a partir de dados contidos nas fontes www.anvisa.gov.br; www.fda.gov; www.ema.europa.eu e baseado em Alves (2013).

3.2 MARCOS REGULAMENTARES E ÉTICO EM PESQUISA CLÍNICA

Para manter o padrão de qualidade nos estudos e garantir uma avaliação ética, todas as pesquisas clínicas devem passar pela avaliação dos órgãos locais regulatórios, modelo vigente construído, no Brasil e no Mundo, resultante de um longo e progressivo debate das experimentações realizadas e reflexões do futuro em pesquisa.

O marco regulatório fundamental para a legislação e conduta ética em pesquisa se deu com o julgamento de crimes de Guerra ocorrido em Nuremberg (DE NUREMBERG, 1947), que gerou o primeiro código internacional de conduta ética - Código de Nuremberg - a ser seguido pelos médicos/investigadores a partir de então. Como esse código de ética nasceu das reflexões sobre as atrocidades ocorridas durante a segunda guerra, uma de suas preocupações centrais é a com a autonomia dos participantes, e assim consecutivamente com o seu consentimento (KOTTOW, 2008). O mesmo ocorre com a elaboração da Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948) que entre as premissas tinha “o advento de um mundo em que os seres humanos sejam livres de falar e de crer, libertos do terror e da miséria”. Esta declaração foi elaborada na Assembléia Geral das Nações Unidas a fim de estabelecer a proteção dos direitos humanos (ONU, 2012).

Com o avanço e aumento das pesquisas científicas, se fez necessário incluir entre os participantes de pesquisa seres humanos incapazes de dar seu consentimento ou que possuíssem autonomia reduzida. Seria necessária uma regulamentação que considerasse a eticidade das condutas em pesquisa diante de grupos de minorias ou vulneráveis. Assim a Declaração de Helsinque em 1964 surge como fruto das reflexões da Associação Médica Mundial. Entretanto, mesmo com esses documentos norteadores, as pesquisas continuavam a serem executadas livres de rigor ético como os apontados por Beecher, em 1966 (BEECHER, 2001).

Após a repercussão de denúncias, incluindo as de Beecher, foi criada pelo governo Americano a Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos em Pesquisas Biomédicas e Comportamentais (*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research*) que originou o Relatório Belmont em 1978. Essa Comissão foi formada por importantes membros da sociedade, configurando-se em uma formação interdisciplinar contendo médicos, advogados, cientistas, filósofos e teólogos, sobressaindo nomes como Tom L. Beauchamp e Albert Josen, que colaboraram para o desenvolvimento e divulgação dos princípios e da bioética (EULÁLIO, 2004).

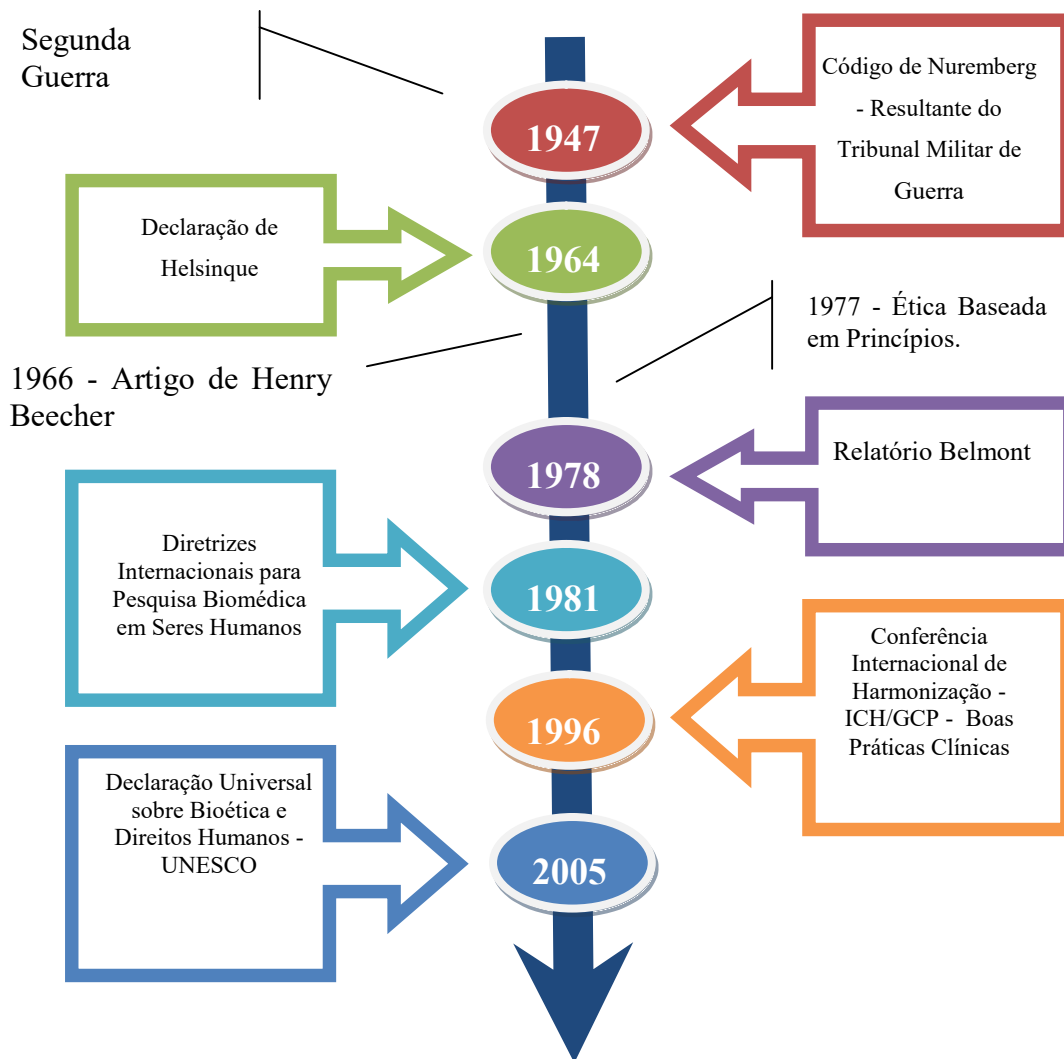
O Relatório Belmont é publicado enfatizando o exercício de autonomia do sujeito, beneficência e justiça, aliados às premissas dos marcos regulatórios anteriores de autonomia (Código de Nuremberg) e de riscos aos sujeitos (Declaração de Helsinque) (KOTTOW, 2008; QUINTANILHA, 2013; SCHRAMM; PALÁCIOS; REGO, 2008). Propunha que tais princípios éticos básicos fossem utilizados e que norteassem as escolhas morais envolvidas nos experimentos com seres humanos (EULÁLIO, 2004; FIGUEREDO, 2015).

Paralelamente às discussões do Relatório Belmont um dos integrantes do “*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*” que o elaborou, Tom Beauchamp associado a James Childress iniciava a elaboração de seu *Principles of Biomedical Ethics*. Esse livro foi lançado em 1979 com o objetivo de oferecer à área da saúde uma teoria que possibilitasse lidar com as questões éticas da prática profissional em profunda transformação pelo avanço tecnológico. Sua teoria bioética fundamentava-se em quatro princípios básicos – não maleficência, beneficência, respeito à autonomia e justiça (DENK NETO, 2014; PUCCI, 2009), sendo denominada de Teoria principialista ou principialismo.

O Principialismo se manteve quase unânime nas avaliações em pesquisa com seres humanos até por volta dos anos 90. Novas discussões sobre autonomia fragilizaram a hegemonia desta teoria (PUCCI, 2009). Mas mesmo com todo debate a cerca da adequação e utilização dos princípios, o principialismo ainda é utilizado como base na avaliação ética de pesquisas em seres humanos (SCHRAMM; PALÁCIOS; REGO, 2008).

Ao longo do tempo essas regulamentações tidas como bases para a elaboração de diversas legislações e regulamentações éticas nacionais e internacionais foram sofrendo revisões e atualizações, a fim de responder contemporaneamente aos anseios da sociedade, como foi o caso da Declaração de Helsinque.

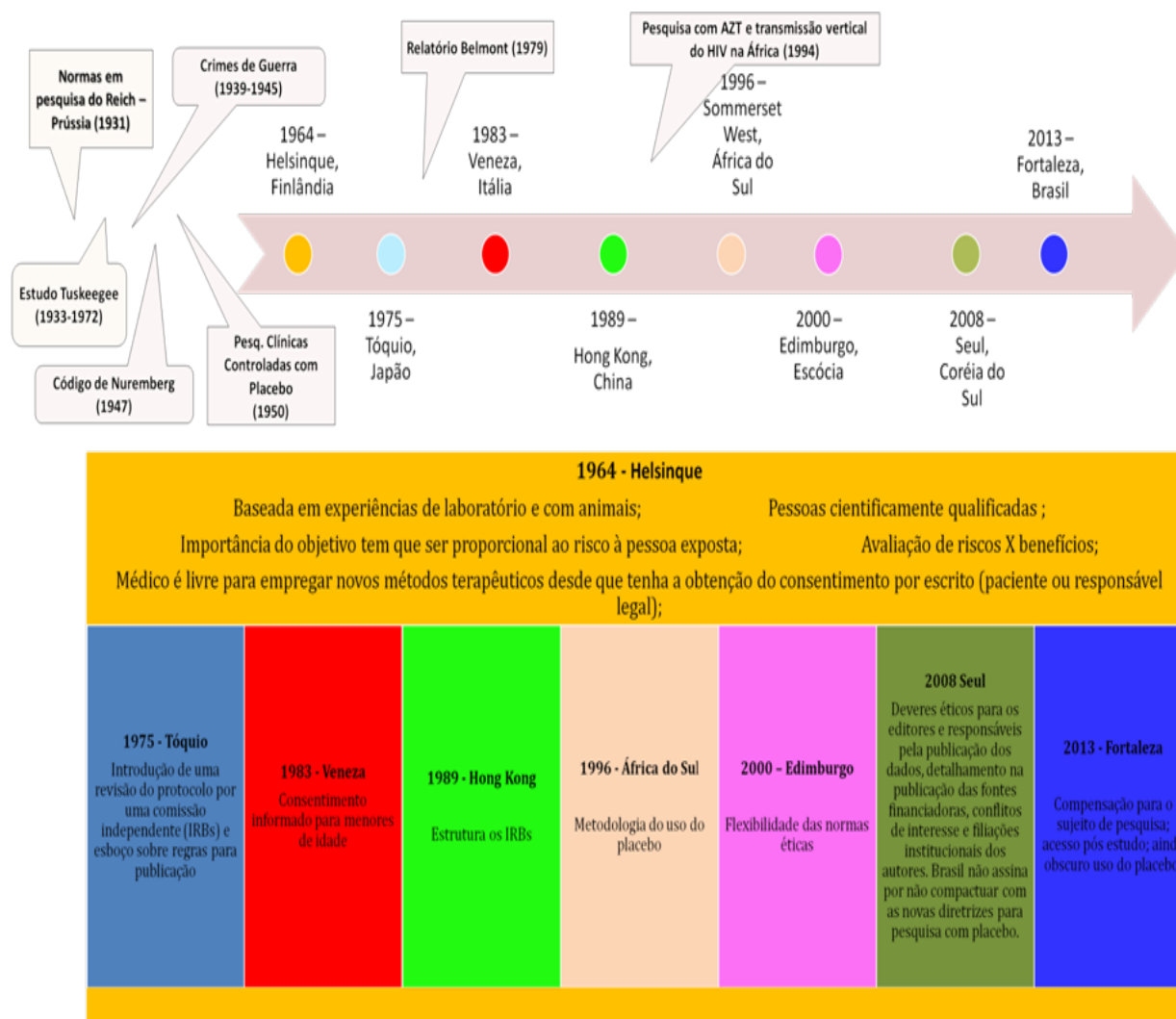
Figura 4 - Cronologia das revisões da Declaração de Helsinque



Fonte: Elaborada pela própria autora.

Além da Declaração de Helsinque, com todas as suas revisões conforme aqui citadas, temos outras regulamentações que foram surgindo como adequação internacional à inquietude da sociedade quanto aos novos avanços tecnológicos. Como mostra a figura 4.

Figura 5 – Regulamentações



Fonte: Elaborada pela própria autora com base em dados obtidos de Beauchamp e Childress (2002).

O Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) juntamente com a Organização Mundial de Saúde (OMS) formularam as Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica em Seres Humanos em 1981. Trata-se de um documento que detalha as diretrizes da Declaração de Helsinque, tornando-o assim mais viável (PUCCI, 2009). Essas diretrizes são atualizadas constantemente de acordo com as ocorrências mundiais que demandam novas emendas e adaptações de pesquisas com seres humanos com vistas a protegê-los, sendo a sua mais recente, em 2016 (CIOMS, 2016).

Em 1996 foi elaborado o Manual de Boas Práticas Clínicas (*GCP - Good Clinical Practice*), como fruto da "Conferência Internacional de Harmonização dos requerimentos

técnicos para o registro de produtos farmacêuticos para Humanos" (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Humans*). O intuito era constituir um padrão de qualidade ética e científica que fosse internacionalmente aceito. Tal documento foi elaborado por representantes de órgãos reguladores (vigilância sanitária) e da indústria farmacêutica e tornou-se referência nos principais países que desenvolvem pesquisas com seres humanos. Já a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO, em 2005, inclui definitivamente a discussão dos Direitos Humanos na teoria bioética.

3.3 OS PRINCÍPIOS NORTEADORES DA ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA

O modelo principialista conhecido como padrão – Principialismo de Beauchamp e Childress – tem dominado a bioética ocidental nos últimos 30 anos, principalmente quando aplicados à tomada de decisão relacionada à saúde dos seres humanos, inclusive a prática de pesquisas clínicas.

No Brasil toda a legislação teve forte influência do Principialismo, assim como do Relatório Belmont, e tem em seu escopo os princípios básicos da bioética de Beauchamp e Childress: respeito à autonomia, não maleficência, beneficência e justiça (SOUSA, 2010). Como redatores do Relatório Belmont, Beauchamp e Childress elaboraram sua teoria com base nos três princípios utilizados neste documento: respeito às pessoas, beneficência e justiça. Entretanto, estes acrescentaram um quarto princípio, o de não-maleficência, por acreditarem ser tão importante quanto os outros, e ainda alteraram o princípio de respeito às pessoas, por respeito à autonomia, por defenderem a ideia de que este deixaria a teoria mais clara e simples (DENK NETO, 2014).

Na teoria bioética de Beauchamp e Childress os princípios funcionam como *prima facie*, ou seja, eles podem ser neutralizados por outros interesses conflitantes e mais influentes, portanto não seriam absolutos (PUCCI, 2009).

Na ética principialista, os princípios auxiliam o norteamento das pesquisas biomédicas e as discussões da prática assistencial (COELHO; COSTA; LIMA, 2013), de maneira que o principialismo tornou-se a fundamentação teórica fundamental para avaliação de ética em pesquisa utilizada por Comitês de ética em pesquisa e “passou a ser tratado como sinônimo da própria bioética” (COSTA, 2008, p. 25).

A fim de nortear as discussões da análise proposta por esta dissertação, demonstraremos, a seguir uma breve explicação de cada princípio.

3.3.1 Respeito à Autonomia

Antes de falar de respeito à autonomia se faz necessário conceituar autonomia. A palavra deriva do grego e tem como definição mais literal o “direito de reger-se segundo leis próprias”, porém podem ganhar inúmeras nuances e significados, sendo na prática difícil de aplicar sua definição, sem que esteja relacionada a alguma teoria.

No principlismo de Beauchamp e Childress autonomia ou indivíduo autônomo é aquele que “age livremente de acordo com um plano escolhido por ele mesmo”, assim livre de influências ou interferências que obscureçam sua decisão (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 138).

Os autores ainda enfatizam que a diferença entre autonomia e respeito à autonomia que a segunda tem como partida o reconhecimento do direito da pessoa de ter suas escolhas, com base em seus valores e crenças. Sendo os pesquisadores um agente ativo, capacitador e facilitador a estas decisões. Portanto o respeito à autonomia “implica tratar as pessoas de forma a capacitá-las a agir autonomamente”. (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 143) Para isso eles apontam algumas regras morais que devem ser estabelecidas para a capacitação do sujeito: 1) “Dizer a verdade”; 2) “Respeitar a privacidade dos outros”; 3) “Proteger informações confidenciais”; 4) “Obter consentimento para intervenções nos pacientes” e 5) “Quando solicitado, ajudar os outros a tomar decisões importantes” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 145).

Exatamente nesse papel de capacitador é que o profissional de saúde, nesta dissertação o profissional de pesquisa clínica, utiliza o fornecimento de informação sobre a doença e sobre o tratamento e pesquisa proposta como forma de potencializar a autonomia do sujeito, a fim de garantir um “consentimento informado” realmente esclarecido (MARTINS, 2013).

3.3.2 Não-Maleficência

Beauchamp e Childress iniciam o capítulo 4 de sua obra (2002, p. 209) definindo o princípio da não-maleficência como sendo a “obrigação de não infligir dano intencionalmente”. E os autores utilizam a definição de dano como sendo comprometimentos de interesse físico (dor, sofrimento, deficiência e a morte) em situações nas quais se praticam tais intencionalmente.

O princípio de Não-maleficência é por muitos confundido ou incluído ao princípio de beneficência, conceituado no próximo tópico. Contudo, ainda na obra de 2002, os autores

reforçam que ao distinguir não-maleficência de beneficência é possível deixar mais claras e distintas as reais obrigações desses dois princípios, sendo assim a obrigação de não prejudicar (não-maleficência) fica claramente distinta da obrigação de ajudar (beneficência) (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002; MARTINS, 2013).

Para esse princípio os autores abarcam as regras morais de: 1) “Não matar”; 2) “Não causar dor ou sofrimento a outros”; 3) “Não causar incapacitação a outros”; 4) “Não causar ofensa a outros” e 5) “Não despojar outros dos prazeres da vida” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 214).

Martins (2013) ressalta que a ponderação deste princípio não implica na tomada de decisão para manutenção da vida ou continuação do tratamento sem que antes seja avaliada a qualidade de vida, dor e sofrimento do paciente.

3.3.3 Beneficência

O respeito à autonomia e a não-maleficência não é o bastante para uma vida moral, é preciso promover o bem aos outros. Neste princípio encontramos justamente todas as formas de ação que tenham o propósito de beneficiar outras pessoas (CASTILHO; KALIL, 2005). Sendo assim o princípio da beneficência refere-se à obrigação moral de agir em benefício dos outros (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

A beneficência significa fazer o bem, agindo em benefício do outro, procurando sempre a ponderação entre risco versus benefício, maximizando os benefícios em prol da melhor conduta para o outro. (CASTILHO; KALIL, 2005; COÊLHO; COSTA; LIMA, 2013) Aqui os autores envolvem as regras morais de: 1) “Proteger e defender os direitos dos outros”; 2) “Evitar que os outros sofram danos”; 3) “Eliminar as condições que causarão danos a outros”; 4) “Ajudar pessoas inaptas” e 5) “Socorrer pessoas que estão em perigo” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 284).

Coêlho, Costa e Lima (2013) ressaltam que o 2º parágrafo do 3º artigo da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos preconiza que “os interesses e o bem-estar do indivíduo devem prevalecer sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade” e isso é de fundamental importância principalmente no que tange a avaliação ética em pesquisa clínica.

3.3.4 Justiça

A teoria principialista trabalha o conceito de justiça “como um tratamento justo, equitativo e apropriado, levando em consideração aquilo que é devido às pessoas” o que remete de forma ampla à distribuição dos direitos e responsabilidades na sociedade (Justiça Distributiva) (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 352). A argumentação dos autores é apoiada na Teoria de Justiça de John Rawls, embora eles não reconheçam a defesa de nenhum tipo de teoria em justiça.

A exemplo dos outros princípios as regras morais aplicadas a este são: 1) “A todas as pessoas uma parte igual”; 2) “A cada um de acordo com sua necessidade”; 3) “A cada um de acordo com seu esforço”; 4) “A cada um de acordo com sua contribuição”; 5) “A cada um de acordo com seu merecimento” e 6) “A cada um de acordo com as trocas de livre mercado” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 355–356).

A conceituação dos quatro princípios propostos por Beauchamp e Childress, nos possibilita construir um aparato teórico que fundamente a discussão sobre os principais questionamentos éticos, expostos na literatura, relacionados aos pacientes sem possibilidade de cura inseridos em pesquisa clínica.

4 MÉTODO

4.1 TIPO E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Integrativa, que permite a síntese de diversos estudos e conseqüentemente o conhecimento do estado da arte de um dado assunto, obtendo um profundo entendimento de um determinado fenômeno—através de estudos anteriores. (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este método é composto por seis fases. São elas: elaboração da questão norteadora; construção dos critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas; interpretação dos resultados; apresentação dos resultados, e a síntese do conhecimento.

O método escolhido promove a “identificação da necessidade de novos estudos em determinada área, explicar as diferenças entre os estudos com a mesma questão clínica e fornecer também subsídios para a reflexão das ações realizadas nos serviços de saúde”. (SOUZA et al., 2010, p. 103).

Após a realização das etapas da Revisão Integrativa propomos uma 7^a. etapa. uma abordagem qualitativa com análise de conteúdo baseada no método de *Bardin* (1994), a fim de melhor elucidar os questionamentos éticos.

As 7 etapas de construção deste estudo serão descritas conforme os tópicos a seguir:

1^a etapa: Estabelecimento da questão de pesquisa

2^a etapa: Estratégia de busca e seleção dos artigos

3^a etapa: Definição das informações a serem extraídas

4^a etapa: Interpretação dos resultados

5^a etapa: Categorização dos dados

6^a etapa: Resultados

7^a etapa: Discussão

4.2 ESTABELECIMENTO DA QUESTÃO DE PESQUISA

A questão norteadora definida, conforme já descrito, é: **Quais as questões éticas envolvidas em pesquisas clínicas com uso de medicação investigacional com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura atuais?**

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Como recurso inicial foi elaborado um mapa conceitual a fim de avaliarmos as palavras chaves pertinentes à questão norteadora. Com base nos conceitos foram arrolados palavras e descritores utilizando as palavras-chave e os descritores de alguns artigos já consultados sobre a temática; palavras de uso comum levantadas na prática de serviço da autora e sugestões próprias do sistema de descritores.

O passo seguinte foi avaliar a força de incidência nas bases a serem estudadas, que consistia em avaliar o quantitativo de referências que a base retorna na busca daquele descritor. Com isso foi eliminado os de menor incidência a fim de extinguir entradas desnecessárias.

As palavras chaves então selecionadas, expostas no Quadro2, foram separadas em 3 áreas: Pesquisa, Bioética e Doença avançada.

Quadro 2 - Palavras-chaves e descritores de busca utilizados no levantamento dos dados bibliográficos

| Área temática | Inglês | Português |
|-----------------|----------------------------|-------------------------|
| Pesquisa | Clinical Trials | Ensaio Clínico |
| | Biomedical Research | Pesquisa Biomédica |
| | Human Experimentation | Experimentação Humana |
| | Therapies, Investigational | Terapia Investigacional |
| | Clinical Research | Pesquisa Clínica |
| Bioética | Bioethics | Bioética |
| | Ethics | Ética |
| Doença Avançada | Terminally ill | Doença Terminal |
| | Palliative care | Cuidado Paliativos |
| | Advanced disease | Doença avançada |
| | Disease progression | Progressão de doença |

A estratégia de busca utilizada foi testada quanto à adequação do conteúdo. A validação se deu pela observação da presença dos referenciais bibliográficos de 4 artigos

pertinentes ao tema na lista de artigos retornados após uso da estratégia de busca nas bases bibliográficas.

Foram avaliadas as bases Medline via Pubmed; Web of Science; Scopus; Scielo. A busca foi iniciada em Janeiro/2016 pela base Pubmed e os artigos foram selecionados sem nenhum tipo de filtro, limitação de linguagem ou faixa temporal. Todos os artigos foram catalogados, gerenciados e avaliados quanto à duplicidade no gerenciador de referências Mendeley.

Quadro 3 - Estratégias de busca – chaves utilizadas em cada base de dados bibliográficos, as datas em que foram realizadas as buscas e o número de artigos selecionados em cada base

| Base de Dados | Ultima busca | Nº artigos |
|---|--------------|------------|
| MEDLINE | | |
| ((("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial*" [tiab]) OR ("Biomedical Research"[tiab] OR "biomedical research"[MeSH Terms])) OR "human experimentation"[MeSH Terms]) OR "therapies, investigational"[MeSH Terms] OR "Clinical Research"[tiab] AND (("terminally ill"[MeSH Terms] OR "terminally ill"[tiab] OR "palliative care"[MeSH Terms] OR "palliative care*" [tiab] OR "disease progression"[MeSH Terms] OR "disease progression"[tiab] OR "advanced disease"[tiab]) AND ("bioethics"[MeSH Terms] OR "bioethic*" [tiab] OR "ethics"[MeSH Terms] OR "ethic*" [tiab])) | 05.07.16 | 272 |
| SCOPUS | | |
| ((TITLE-ABS-KEY("clinical trial*") OR TITLE-ABS-KEY("biomedical research") OR TITLE-ABS-KEY("clinical research") OR TITLE-ABS-KEY("therapies investigational") OR TITLE-ABS-KEY("human experimentation") OR TITLE-ABS-KEY("investigational therapies"))) and ((TITLE-ABS-KEY("bioethic*") OR TITLE-ABS-KEY("ethic*"))) and ((TITLE-ABS-KEY("advanced disease") OR TITLE-ABS-KEY("terminally ill*") OR TITLE-ABS-KEY("palliative care*") OR TITLE-ABS-KEY("disease progression"))) | 05.07.16 | 510 |
| Web of Science | | |
| #1 - Tópico: (("clinical trial*") OR ("Biomedical Research") OR ("Clinical Research") OR ("Therapies Investigational") OR ("Human Experimentation") OR ("Investigayional therapies")) #2 - Tópico: (("bioethic*") OR ("ethic*")) #3 - Tópico: (("terminally ill") OR ("palliative care*") OR ("disease progression*") OR ("advanced disease*")) #3 AND #2 AND #1 | 05.07.16 | 119 |
| SCIELO | | |
| (("clinical trials") OR ("clinical trial") OR ("biomedical research") OR ("human experimentation") OR ("therapies investigational") OR ("investigational therapies") OR ("clinical research") OR ("ensaios clínicos") OR ("ensaio clínico") OR ("pesquisa biomédica") OR ("experimentação humana") OR ("terapia investigacional") OR ("pesquisa clínica") OR ("estudo clínico")) AND (("bioethics") OR ("ethics") OR ("bioethic") OR ("ethic") OR ("ética") OR ("bioética")) AND (("terminally ill") OR ("palliative care") OR ("doença terminal") OR ("cuidado paliativo") OR ("doença avançada") OR ("advanced disease")) | 05.07.16 | 02 |
| Total | | 903 |
| Total após exclusão de duplicatas | | 657 |

Com o objetivo de responder a questão específica desta revisão, os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

Quadro 4 - Critérios de inclusão do artigo no estudo

| Critérios de Inclusão |
|--|
| Artigos que abordem ética em pesquisa clínica com pacientes humanos sem possibilidades terapêuticas de cura |

Quadro 5 - Critérios de Exclusão dos artigos no estudo

| Critérios de Exclusão |
|---|
| Artigos cartas, apresentações, debates, capítulos de livro, resumos de conferências, editoriais e revisões sistemáticas. |
| Artigos sobre debate ético somente para pesquisas qualitativas |
| Artigos que não abordem discussão ética |
| Artigos de estudos clínicos para manejo de sinais e sintomas |
| Artigos de estudos clínicos sem intervenção com drogas |
| Artigos de estudos clínicos com drogas já aprovadas para controle sintomático |
| Artigos que abordem exclusivamente ética em pesquisa em <i>hospices</i>; |
| Artigos sobre condições clínicas que levam a perda cognitiva (por ex: Alzheimer ou demência); |

4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após as fases anteriormente descritas os artigos tiveram seus dados extraídos pelo preenchimento de um formulário padronizado. O instrumento para coleta de dados contemplou os seguintes itens abaixo:

- ✓ 1) Identificação do estudo (título do artigo, autores, nome do periódico, base de indexação);
- ✓ 2) Objetivos

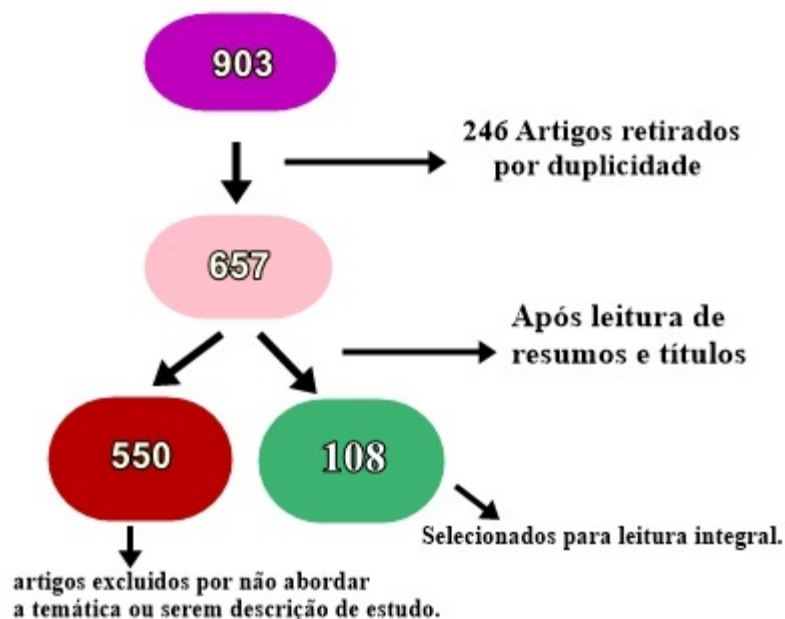
- ✓ 3) Delineamento
- ✓ 4) Recomendações

4.5 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Os 657 artigos encontrados foram avaliados em 2 etapas:

- ✚ 1º etapa: os artigos encontrados foram analisados quanto à pertinência à temática pela avaliação de seus títulos e resumos;

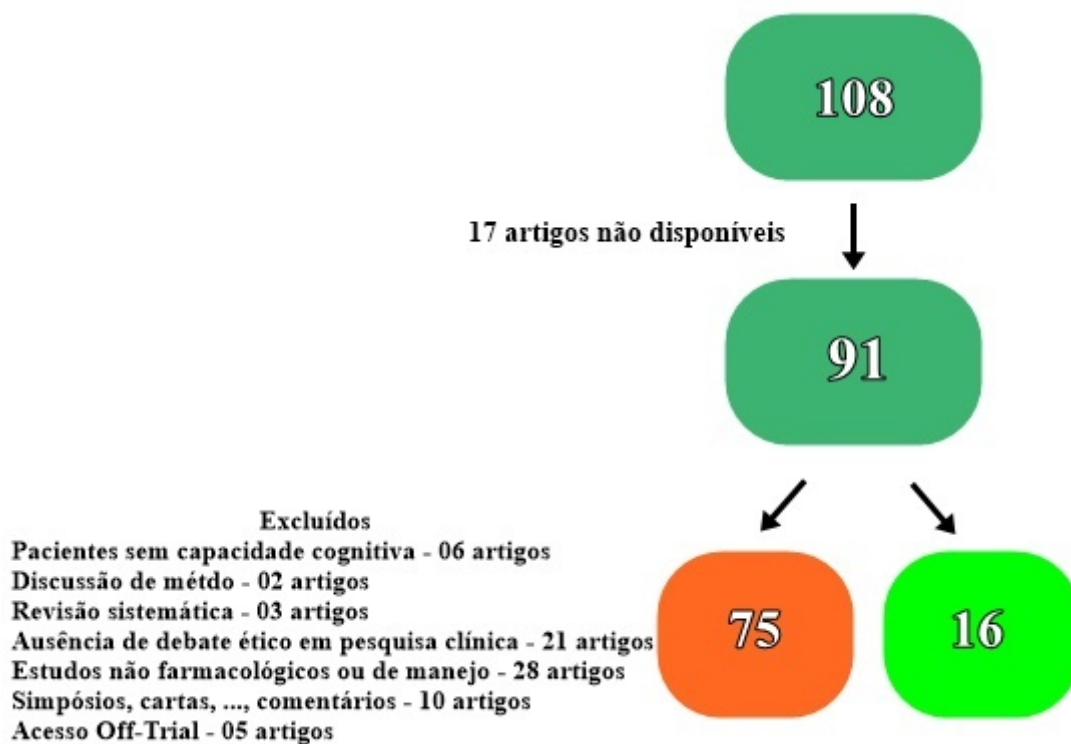
Figura 6 - Diagrama referente ao processo de eleição dos estudos para composição da amostra estudada



- ✚ 2º etapa: os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra e analisados quanto à adequação aos critérios de elegibilidade por 02 revisores independentes para identificar os artigos potencialmente relevantes.
 - Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso e os impasses foram levados a um terceiro revisor.

Dos 108 artigos, 17 não estavam disponíveis de forma gratuita ou ainda pelo sistema de cooperação entre Bibliotecas (Apêndice 1) sendo então excluídos da amostra. Foram lidos 91 artigos em sua íntegra e avaliados pelos revisores. Somente 16 artigos foram selecionados para a extração de dados após adequação os critérios de inclusão e exclusão propostos. Os outros artigos 75 artigos (Apêndice 2) foram excluídos por se enquadrarem nos critérios de exclusão conforme demonstrados na figura 7.

Figura 7 - Diagrama artigos selecionados - Amostra final



4.6 CATEGORIZAÇÃO DOS DADOS

Para essa etapa escolhemos o método de análise de dados de *Bardin* que a define como;

Um conjunto de técnicas de análise das comunicações, visando obter, por procedimentos objetivos e sistemáticos de descrição do conteúdo das mensagens, indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção destas mensagens (BARDIN, 1994, p. 42).

A categorização foi elaborada em 02 etapas:

1ª etapa: Foi realizada a leitura flutuante dos 16 artigos selecionados com a finalidade de explorar o universo da temática destes e coletar elementos chave para avaliar a viabilidade de uma pré-categorização.

Selecionados os elementos-chave, estes foram analisados quanto a sua temática, interpretados quanto ao contexto e agrupados. Surgindo assim 04 cenários aos quais *Bardin* chama de gavetas. Cada cenário destes demandou categorias e subcategorias pertinentes a seu universo, conforme elucidado a seguir.

Cenário 1 - Por que fazer ensaios clínicos para teste de medicamentos com doentes fora de possibilidades de cura?

Neste cenário a intenção é analisar a justificativa utilizada pelos autores em fazer pesquisa clínica com pacientes sem possibilidade de cura. Este cenário apresentou a subcategoria da Justificação baseada no Benefício Individual versus Benefício Coletivo.

Cenário 2 - Que razões têm as pessoas sem possibilidade de cura ou de obter qualquer benefício para participar de pesquisas clínicas?

Aqui buscamos as motivações ou descrição das possíveis motivações dos pacientes sem possibilidade de cura para consentir em participar de pesquisa clínica. Esquadrinhamos em busca das categorias/motivações: Altruísmo, Esperança, Relação com a equipe e por Falta de opção terapêutica.

Cenário 3 – Quais as principais preocupações que os pesquisadores devem ter?

Neste cenário foram abordados os principais tópicos de discussão apontados por esta amostra. Segundo a pré-avaliação realizada *a priori* levantou-se as seguintes categorias: Relação Risco versus Benefícios e Respeito às pessoas: Voluntariedade, Vulnerabilidade e “*Therapeutic Misconception*”.

Cenário 4 – Conflitos dos profissionais

Aqui foram registradas as informações pertinentes às questões conflitantes provindas dos profissionais envolvidos no contexto da pesquisa clínica, como os Conflitos de papéis, Equipolência Clínica e Conflito de Interesse.

2ª etapa: Nesta etapa foi realizada a extração das unidades de registro alocando-as em cada gaveta pertinente e, para esta etapa, foram acrescentadas ao formulário padronizado já existente as informações referentes às categorias (Apêndice 3). Todos os artigos foram lidos exaustivamente e a revisão das alocações se deu por consenso dos revisores (BN e MP).

Assim foi possível a síntese dos dados e a sua análise apresentadas no capítulo a seguir.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A amostra final contabilizou 16 artigos, os quais após minuciosa leitura dos textos prosseguiu-se com o preenchimento do instrumento para coleta dos dados.

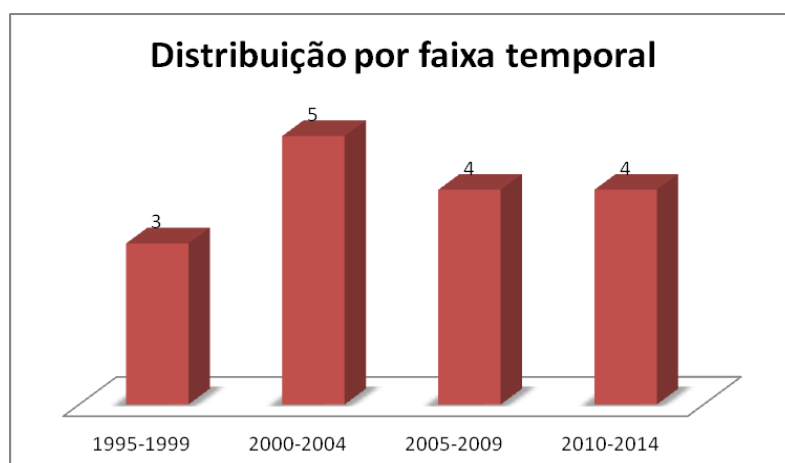
As publicações foram organizadas primeiramente com o número de identificação, o título, ano de publicação e periódico (Quadro 6).

Quadro 6 - Títulos dos artigos aceitos para avaliação e extração de dados, ano de publicação e periódico

| Número Geral | Nome do Artigo | Ano | Periódico |
|--------------|--|------|--|
| 5 | [End of life and clinical research in pediatric oncology]. | 2007 | Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie |
| 14 | “Nothing more to be done”: Palliative care versus experimental therapy in advanced cancer | 1995 | Science in Context |
| 80 | Benefit in phase I oncology trials: Therapeutic misconception or reasonable treatment option? | 2008 | Clinical Trials |
| 116 | Clinical trials in palliative care: an ethical evaluation | 2000 | Patient Education and Counseling |
| 199 | Ethical Challenges in Conducting Research on Dying Patients and Those at High Risk of Dying | 2012 | Accountability in research |
| 222 | Ethical issues in the development of new agents | 1999 | Investigational New Drugs |
| 236 | Ethics of Phase I Oncology Studies: Reexamining the Arguments and Data | 2003 | Journal of the American Medical Association |
| 289 | Hope and persuasion by physicians during informed consent | 2003 | Journal of Clinical Oncology |
| 371 | Maximizing benefits and minimizing risks in palliative care research that involves patients near the end of life | 2003 | Journal of Pain and Symptom Management |
| 423 | One more chemo or one too many? Defining the limits of treatment and innovation in medical oncology | 2012 | Social Science and Medicine |
| 466 | Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research | 2006 | Journal of Clinical Oncology |
| 477 | Phase I clinical trials in end-stage cancer: Patient understanding of trial premises and motives for participation | 2013 | Supportive Care in Cancer |
| 519 | Regulating research on the terminally ill: a proposal for heightened safeguards. | 1999 | The Journal of contemporary health law and policy |
| 526 | Research involving the vulnerable sick. | 1999 | Accountability in research |
| 581 | The ethics of phase 0 oncology trials | 2008 | Clinical Cancer Research |
| 641 | Voluntariness in clinical research at the end of life | 2003 | Journal of Pain and Symptom Management |

Na análise primária dos dados chama a atenção que o primeiro artigo publicado tivesse sido de 1995.

Gráfico 2 - Distribuição de Artigos por faixa temporal



Quanto ao ano dos artigos, pelo fato de não ter sido estabelecido inicialmente um corte temporal, nota-se uma variação desde 1995 a 2014 com o predomínio de publicações no ano de 2003. Apesar disso, a amostra não demonstrou uma sazonalidade de publicações. Vale ressaltar que entre os anos de 2014 e 2017 não houve quaisquer publicações relevantes, sem razão estabelecida. Provavelmente, em 2017, isso pode ser atribuído a artigos ainda no prelo de revistas e por isso ainda não disponíveis.

Quadro 7- Frequência dos artigos quanto à publicação no periódicos

| Artigos | Periódicos | Frequência |
|----------|--|------------|
| 5 | Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie | 1 |
| 14 | Science in Context | 1 |
| 80 | Clinical Trials | 1 |
| 116 | Patient Education and Counseling | 1 |
| 199, 526 | Accountability in research | 2 |
| 222 | Investigational New Drugs | 1 |
| 236 | Journal of the American Medical Association | 1 |
| 289, 466 | Journal of Clinical Oncology | 2 |
| 371, 641 | Journal of Pain and Symptom Management | 2 |
| 423 | Social Science and Medicine | 1 |
| 477 | Supportive Care in Cancer | 1 |
| 519 | The Journal of contemporary health law and policy | 1 |
| 581 | Clinical Cancer Research | 1 |
| | | 16 |

Quando avaliamos os periódicos nos quais foram publicados os artigos, percebemos uma heterogeneidade nos periódicos de publicação. O que nos chama atenção é a especialidade oncológica ter predominado. Tal ocorrência pode ser explicada por ser a patologia que mais publicações possui sobre o controle de sintomas, além de ser a área que possui mais doentes sem possibilidade de cura por maior período de tempo, em que os pesquisadores estão empenhados para o desafio de uma maior sobrevida.

A exceção é a revista “*Journal of Pain and Symptom Management*” que apresentou 04 publicações sobre a temática. Porém também não demonstrou uma sazonalidade nas publicações já que foram publicadas nos anos de 2000, 2003 e 2014. Porém o foco deste periódico é justamente o debate de assuntos relacionados à doença avançada e cuidados paliativos.

Quadro 8 - Frequência de artigos quanto o aparecimento nas bases de dados

| Artigos | Bases | Frequência |
|------------------------------|---------------------|------------|
| 5, 80, 236, 289, 371, 423 | scopus | 6 |
| 466 | wos | 1 |
| 526 | pubmed | 1 |
| 14, 199, 477, 581 | wos, scopus | 4 |
| 519, 641 | pubmed, scopus | 2 |
| 116, 222 | wos, scopus, pubmed | 2 |
| | TOTAL | 16 |

A busca se deu em 04 bases de dados, porém na Scielo os 02 artigos retornados não foram elegíveis a este estudo. Notamos que muitos artigos figuravam em várias bases de dados. O que pode explicar o grande número de artigos retirados por duplicidade (n 246). Este fato ocasionou inicialmente uma equivocada visão de aprofundamento da discussão pelo tema de ética em pesquisa clínica com pacientes sem possibilidade de cura.

Importa salientar, o quantitativo de artigos que abordam as questões éticas de pesquisa nas fases iniciais de desenvolvimento. Na amostra analisada encontramos 08 artigos que objetivavam discutir as questões éticas do fase I e 01 artigo que se tratava de pesquisa em fase 0. Os demais artigos abordam ética independente da fase da pesquisa.

Curiosamente nenhum artigo abordou especificamente pesquisa de fase III, as quais são a maioria no quadro prático de pesquisa clínica e do panorama brasileiro, como visto no capítulo 3.

Para responder a proposta da Revisão Integrativa extraímos os objetivos, delineamento e as recomendações de cada artigo, conforme quadro em apêndice (apêndice 4).

Na análise dos dados referentes a cada cenário/categorias estabelecido no capítulo anterior, chegamos aos seguintes conteúdos:

Cenário 1 - Por que fazer ensaios clínicos para teste de medicamentos com doentes fora de possibilidades de cura?

Categoria Justificação baseada no Benefício Individual versus Benefício Coletivo

Dos 16 artigos, 09 abordaram a discussão da subcategoria Benefício individual x Benefício coletivo. Desses, 1 em estudos de fase 0, 4 abordavam ética em estudos de fase I e 4 discutiam a justificação sem estabelecer uma fase de estudo clínico.

O artigo que abordou o fase 0 em pacientes com câncer e sem possibilidade de cura apresentou uma discussão voltada para uma abordagem mais enfática do benefício coletivo em detrimento dos benefícios individuais terapêuticos inerentes desse desenho de estudo.

Este achado é coerente com o objetivo principal de estudos clínicos fase 0 que foram provenientes de uma iniciativa conjunta da FDA e *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)*, para atender uma demanda de minimizar os fatores de insucesso de novos produtos testados na fase I. Nos estudos clínicos de fase 0 administram-se microdoses única do produto teste que permitam conhecer os fatores preditivos de resposta biológica sem causar riscos de toxicidade ao sujeito.

Dada esta especificidade, estão indicados às patologias cujas técnicas de biologia molecular permitem conhecer as células causadoras de danos e os alvos a serem modulados para o reparo e controle da doença, como nos casos de doenças degenerativa, oncológica e reumatológica, as quais pacientes sem possibilidades de cura são comumente abordados (FDA, 2006).

Os proponentes argumentam que os ensaios de fase 0 têm o potencial de tornar o desenvolvimento de fármacos mais eficiente, uma vez que provê informações sobre o alvo e a dosagem, o que torna estudos clínicos de fase I mais seguros e menos dispendiosos, uma vez que os fatores de insucesso são reconhecidos na fase 0, através do desenvolvimento mais cedo de ensaios alvo e de doses, [tornam o] início de fase I mais informados e menos intensivos em recursos, uma vez que os

candidatos sem êxito são eliminados anteriormente no processo (baseado em outros estudos). A581 p. 3692 (tradução nossa).

Pode ser que pela sua prática relativamente recente, com a diretriz para fase 0 sido publicada em 2006, discussões éticas sejam subestimadas, tendo em vista 1 artigo na amostra. Todavia esta destacou o respeito à autonomia do sujeito ao manifestar interesse em participar, já que a inexistência de um benefício individual está posto no próprio objetivo do estudo.

Uma vez que esse tipo de estudo não se justifica pelo benefício, os autores argumentam que os prejuízos ou danos devem ser aceitáveis. Numa abordagem principialista podemos entender este como um argumento que utiliza o princípio da não-maleficência como preponderante sobre o da beneficência.

[...] sugerem que os riscos efetivos, da maior parte dos estudos de fase 0, devem ser aceitáveis, supondo que o estudo é cientificamente válido e socialmente valioso. A581 p. 3693 (tradução nossa).

Outros artigos argumentaram em favor dos benefícios coletivos afirmando o próprio objetivo da pesquisa clínica, uma vez que os protocolos são desenhados para gerarem respostas generalizáveis, procurando dados para a melhoria dos futuros pacientes. Questionamos se é eticamente defensável arrolar como benefício coletivo a melhoria das condições de tratamento dos futuros pacientes, pois para que as informações geradas pelos ensaios clínicos produzam estes benefícios, são necessários, além dos dados objetivos dos protocolos, outros fatores como política pública de saúde, política de publicação de dados e interesses econômicos.

E a demonstração dos benefícios coletivos dos ensaios clínicos individuais é um processo altamente organizado, dependente não apenas do bom funcionamento dos ensaios, mas também da subsequente gestão pública dos resultados obtidos a partir deles [...].A14 p. 211 (tradução nossa).

Outros autores assumem uma perspectiva técnica para se contrapor à obrigação da beneficência, como propõe a teoria de Beauchamp e Childress.

A relação entre estudos clínicos de fase I e benefício individual é bastante comentada. Muito embora estudos recentes apontem uma tendência aos benefícios indiretos de participação do sujeito e outros já mencionem benefícios terapêuticos tendo em vista modificações no mecanismo de ação do produto teste, ainda persiste a ideia tradicional de fase I ao determina a segurança de um produto, mas não sua eficácia, de maneira que o benefício individual não é avaliável.

Estes estudos de fase I destinam-se a avaliar a segurança e os parâmetros de determinação da dose de acordo com um protocolo científico; eles não são projetados para fornecer ou otimizar benefício médico personalizado para pacientes particulares. Assim como o propósito científico dos ensaios clínicos é irrelevante se

eles oferecem aos participantes uma perspectiva favorável de benefício, os benefícios observados para os pacientes não implicam que estes ensaios tenham um objetivo terapêutico. A80 p. 619 (tradução nossa).

A perspectiva técnica traz em si certa pretensão de neutralidade. Contrapondo-se a essa perspectiva os autores abaixo destacam o caráter tecnológico do ensaio clínico o qual é atravessado pelas crenças e valores dos seus idealizadores.

Um ensaio clínico é, além disso, uma tecnologia específica, não uma ferramenta neutra, sem valor. Seu design é moldado por - e incorpora - as crenças e valores dos médicos e cientistas que o delinearão (baseado em outros estudos). Os criadores de um ensaio clínico têm opiniões concretas sobre o que deve ser considerado como sucesso neste ensaio, e tais pontos de vista são difíceis de separar dos debates sobre a natureza fisiopatológica de uma determinada doença e as percepções individuais e sociais da saúde e da doença. A14 p. 211 (tradução nossa).

Outro argumento em favor dos benefícios coletivos refere-se à crença no progresso da ciência a partir da repetição e observação.

Além disso, a observação clínica e os ensaios repetidos, mesmo quando não encontraram soluções empíricas, conduziram ao progresso científico e a uma melhor compreensão da doença. A423 p.867 (tradução nossa).

O dilema moral que enfrentamos é totalmente formado pelo reconhecimento de que sem investigação clínica, o progresso da medicina em direção ao maior conforto e cura para esses pacientes iriam acabar em um impasse. A526 p.22 (tradução nossa).

Os benefícios individuais foram expostos como sendo mínimos de uma forma geral, já que uma parte dos estudos analisados trata de estudos de fase I, porém estes estudos abordam o benefício individual como um benefício terapêutico, ainda que de forma indireta.

Junto a essa discussão, outros benefícios individuais não relacionados à resposta terapêutica foram mencionados incluindo ainda outros arcabouços teóricos como o existencialismo (A116).

Do contraste da experiência de seu sofrimento alguns pacientes podem experimentar esperança para um futuro melhor, em que futuros pacientes podem ser tratados melhor e terão que sofrer menos. Assim, a participação em ensaios clínicos pode sustentar e reforçar a esperança para estes pacientes [...]. E, como tal, os ensaios clínicos podem fazer parte dos cuidados paliativos. A116 p. 61 (tradução nossa).

Os primeiros ensaios clínicos (referindo-se à primeira fase) parecem oferecer aos pacientes com câncer com mau prognóstico apoio para lidar com o estresse emocional e para estabelecer novas perspectivas sobre o significado e o propósito de suas vidas. A477 p. 3142 (tradução nossa).

Pacientes com câncer que participam em ensaios de fase I não têm nenhum outro tratamento eficaz disponível para eles e assim, mesmo que a chance de benefício seja pequena, prosseguir com o estudo é defensável. A526 p. 30 (tradução nossa).

Um desses artigos abordou a justificação da pesquisa, fase I em oncologia, como alternativa terapêutica para crianças com doença terminal (A5). Segundo este autor, a esta população a oferta de pesquisa fase I deve ser diferenciada. Para ele o estudo deve oferecer, pelo menos, um mínimo benefício individual, sendo a terapia experimental mantida enquanto houver benefício individual.

Para crianças o benefício individual deve ser priorizado em detrimento ao coletivo, subordinando assim o benefício coletivo à existência do benefício individual.

Ensaio clínico de fase I são oferecidos às famílias para as quais não são conhecidos tratamentos eficazes. [...] Tratamentos experimentais na fase I, nesta fase da doença, são uma possível alternativa terapêutica A5 p. 275. (tradução nossa).

[...] adquirir a certeza de que a lógica de processamento [benefício] individual é dada como prioritária sobre a lógica da pesquisa de utilidade para a comunidade - estas duas lógicas, a da pesquisa e a dos cuidados não devem competir - e que toda a equipe médica, os pais e a criança, estejam convencidos. A5 p. 277 (tradução nossa).

Assim, estes argumentos utilizados para a descrição de pesquisa fase I, em oncologia, para crianças sem possibilidades de cura, vem a corroborar os argumentos que expõem o conflito entre o benefício individual *versus* coletivo.

O conflito em questão pode ser apresentado como um conflito de direitos, e nesse caso o impasse é claro, uma vez que decidir de quem é o direito torna-se muito difícil; ou como “tensão” entre correntes éticas distintas, ou seja, dependerá do modelo teórico-metodológico escolhido para análise do caso; esse que também foi evidenciado como um processo de relação entre os benefícios individuais e coletivos, ora tentando equilibrá-los, ora minimizando o benefício individual com a alegação de que não é o objetivo de um estudo fase I e por isso não mandatório cumprir para ser ou não moralmente justificável, frente à grandiosidade do benefício coletivo.

Debates recentes sobre aspectos éticos da experimentação em seres humanos têm sido geralmente centrados sobre o conflito potencial entre os ‘direitos de um indivíduo’ e os ‘direitos da coletividade’. A14 p. 210 (tradução nossa).

No entanto, a tensão contínua na pesquisa de cuidados paliativos / fim de vida gira em torno de um conflito deontológico-utilitarista clássico: o objetivo de proporcionar o máximo conforto e dignidade para cada paciente e a meta de melhorar os resultados para todos esses pacientes. O dano é mais provável de ocorrer quando um objetivo é exageradamente enfatizado à custa do outro. A371 p. S55 (tradução nossa).

Antes de avaliar a perspectiva de benefício médico direto oferecido por ensaios de fase I de oncologia, é importante compreender a maneira em que tal benefício é relevante para a ética deste tipo de pesquisa. Para que a investigação clínica seja ética, vários requisitos devem ser satisfeitos [...]. Por uma questão de análise aqui realizada, presumimos as seguintes proposições relativas à ética da fase I de ensaios de oncologia: (1) eles têm considerável valor social em fornecer acesso as fases iniciais de novos tratamentos em potencial; (2) eles são projetados com métodos científicos adequados para avaliar inicialmente a toxicidade e determinar uma dose apropriada para estudos de fase II; (3) parece haver razões científicas e éticas para a seleção de pacientes com doença avançada ao invés de voluntários saudáveis, em contraste com a maioria dos ensaios de fase I de agentes farmacológicos; e (4), quando os riscos para os indivíduos são minimizados, a exposição a esses riscos é razoável, tendo em conta os benefícios previstos para eles, se houver, e o valor do conhecimento a ser obtido a partir da pesquisa. Não há nenhuma exigência ética de que a investigação clínica em geral, ou a fase I de ensaios em particular, ofereça aos participantes uma perspectiva de benefício médico direto. A80 p. 619 (tradução nossa).

Cenário 2 - Que razões têm as pessoas sem possibilidade de cura ou de obter qualquer benefício para participar de pesquisas clínicas?

O cenário de motivação dos pacientes em participar de pesquisa clínica é ponto crítico na avaliação de ética em pesquisa com pacientes sem possibilidade de cura, já que poucos estudos foram realizados coletando informação diretamente com os pacientes.

Um exemplo disto é que até 2003 apenas 10 estudos que avaliam motivação em participar em estudo fase I em oncologia tinham sido realizados. (A236). Dos 10 estudos citados nesta avaliação somente 02 fizeram parte desta amostra (A466 e A477) devido aos descritores utilizados na publicação dos estudos.

Categoria Altruísmo: Nessa subcategoria vários autores afirmaram o altruísmo como motivação para justificarem seu argumento ou ainda avaliam este como uma real motivação por parte dos pacientes.

Para esta subcategoria encontramos 07 artigos que abordam essa discussão. Destes 01 abordava estudos fase 0, 03 sobre estudos fase I, 02 não especificaram a fase do estudo e 01 artigo apresentou os resultados de pesquisa sobre a motivação dos pacientes em se inscrever em pesquisa clínica.

O artigo que abordou a fase 0 refere que a própria metodologia do estudo auxilia o sujeito de pesquisa a tomar uma decisão para a participação com a motivação altruísta. Já que o método deixa claro a falta de benefício para os pacientes inscritos, porém o autor sugere que devem ser feitos mais estudos nesta temática.

[...] a natureza dos ensaios de fase 0 em oncologia (menos onerosos que a fase I, mas sem promessa de benefício médico pessoal) pode facilitar uma participação mais altruísta.[...], é necessário investigar mais profundamente a disposição dos doentes terminais de assumirem riscos e assumirem encargos apenas em benefício dos outros. A581 p. 3693 (tradução nossa).

O altruísmo, quando motivação verdadeira e única dos pacientes, poderia ser visto como um minimizador de conflito ético.

Se os pacientes fossem participar em ensaios de fase I apenas por razões altruístas, isto é, para ajudar a promover a investigação sobre o câncer e potencialmente ajudar futuros doentes com câncer, os ensaios de fase I provavelmente teriam menos conflito ético. A222 p. 148 (tradução nossa).

Um exemplo de minimização do conflito ético na motivação pelo altruísmo está posto quando este último é visto como um benefício indireto ao paciente (prazer em ser útil, certa satisfação pessoal) ou ainda está relacionado à certa reciprocidade com a sociedade (dever de retribuir o que a sociedade fez por ele).

[...] e contribuir para melhores tratamentos para pacientes futuros. Isto pode mesmo tornar-se significativo após a morte da criança: se não foi útil para ele, talvez possa ser para os outros, graças a ele. A5 p. 277 (tradução nossa).

Também podem ter considerações exclusivas sobre o potencial benefício da participação na investigação por pacientes próximos de morrer ou gravemente doentes. Em particular, a participação na pesquisa pode ter seu próprio valor terapêutico como uma oportunidade para o paciente se sentir valorizado por contribuir com a medicina e a ciência e ‘devolver’ à sociedade para que outros possam se beneficiar (citando outros estudos). A199 p. 9 (tradução nossa).

Um convite para participar de um projeto de pesquisa, para uma pessoa morrendo, mesmo que esta não possa fornecer qualquer benefício para si mesma, pode criar uma boa oportunidade para contribuir com algo de valor para a sociedade bem como a obtenção de um grau de satisfação pessoal. A116 p. 59 (tradução nossa).

Os críticos do altruísmo afirmam que esta motivação aparece como “pano de fundo” para a real motivação dos pacientes. O argumento é que o método de entrevista “engessa” as opções que o paciente tem para enquadrar a sua resposta, já que em geral essas entrevistas ou questionários oferecem um padrão de resposta para o entrevistado escolher.

Por outro lado, alguns autores se opõem à afirmativa do altruísmo consistir em fator motivador para a participação em estudos clínicos, principalmente na fase I. Por se tratar de doentes sem perspectiva de cura atual, a inclusão em protocolos, os insere em uma rotina de acompanhamento médico frequente, e uma sensação maior de cuidado e menor de abandono. Esses fatores psicológicos podem se sobrepor à vontade de ajudar o próximo e a ciência.

O reconhecimento de que outros objetivos além da cura valiam a pena ser perseguidos foi infrequente.” A289 p. 3234 (tradução nossa)

Em terceiro lugar, as perguntas em estudos anteriores que avaliam a compreensão usam escolhas de respostas limitadas que forçam apenas uma razão principal para participar de um estudo de fase I. Mas, na maioria das decisões, geralmente há várias razões para fazer algo mesmo se uma razão é mais importante do que as outras. Por

exemplo, em seu instrumento Daugherty e colegas [...] listam 9 razões que poderiam ter sido motivações para os pacientes participar em fase I de estudos. Em cada resposta, o paciente poderia circular "maior", "menor" ou "não", dependendo do papel que a motivação contribuiu na sua tomada de decisão. Apenas 33% disseram que ajudar as futuras pessoas com câncer era uma das principais razões para participar, levando os pesquisadores a concluir que "os sentimentos altruístas parecem ter um papel limitado e inconsequente na motivação dos participantes a participar nestes ensaios". Esta interpretação não consegue captar a multiplicidade de motivações que impulsionam a tomada de decisão dos participantes da pesquisa. Outras razões, como a necessidade de fazer alguma coisa, o conforto da regularidade das visitas à clínica, as circunstâncias familiares e o senso de controle, que podem contribuir mas não ser a principal motivação, não teriam sido detectadas em estudos prévios porque não eram perguntados. A236 p. 1080 (tradução nossa)

O que parece ser unânime em todos os artigos que avaliaram o altruísmo foi a recomendação de que mais estudos devem ser realizados para a avaliação de motivação, com técnicas de entrevistas com perguntas abertas que minimizem o risco de viés.

Categoria Esperança: Nesta tivemos 06 artigos que tratavam desta motivação.

A esperança foi relacionada ao benefício médico pessoal, como a esperança de cura ou de melhoria em sua condição de saúde. Pela diminuta quantidade de estudos específicos em motivação em participar de pesquisa clínica a maioria dos comentários quanto à motivação, baseada em esperança, provém de reflexões dos autores sobre estudos com outras características de pacientes, em reflexões filosóficas ou ainda baseada na análise da compreensão dos dados fornecidos ao paciente na hora do consentimento.

Ainda assim parece que a esperança de um benefício terapêutico aparece como a principal motivação dos pacientes. Nos 02 estudos que entrevistaram pacientes, esta foi a opção mais descrita pelo paciente ou equipe entrevistada, mesmo quando se tratava de estudos fase I ou fase II nos quais os benefícios individuais médicos ainda são incipientes.

A meta para o paciente é a esperança de uma resposta ao tratamento, e é compartilhada por sua família e cuidadores. p. 275 A5(tradução nossa)

Que a perspectiva de benefício direto pode ser razoável do ponto de vista dos participantes do ensaio de fase I é evidenciada por dados de pesquisa recentes descrevendo as motivações desses pacientes. Eles articulam um forte interesse na busca de tratamento contra o câncer, estão cientes de, mas não estão interessados em opções de cuidados exclusivamente paliativos, enfatizam o valor de benefícios indiretos associados com o monitoramento clínico cuidadoso no ambiente de pesquisa e se inscreveriam no estudo mesmo se fazendo tal ação estivesse associada a um risco substancial de morrer de toxicidade. A80 p. 622 (tradução nossa)

Os autores concluíram que os pacientes que participam em ensaios de fase I são quase exclusivamente motivados pela esperança de benefício terapêutico, sentimentos altruístas, embora talvez presentes, parecem ter um papel muito limitado para motivar os pacientes a participar nestes ensaios. A222 p. 149 (tradução nossa)

As expectativas ou a esperança de benefício para seus pacientes podem ser maiores na fase II. Isso pode se traduzir em uma maior intenção terapêutica e,

posteriormente, ser comunicada aos pacientes, resultando em maiores expectativas ou esperanças de sua parte também. A222 p. 150 (tradução nossa)

Embora estes pacientes em particular soubessem que não respondiam à terapia convencional, a maioria expressou que o tratamento no ensaio de fase I iria curá-los ou pelo menos parar a progressão da doença. A477 p. 3141 (tradução nossa).

Para os pacientes neste estudo, otimismo e esperança eram importantes e foram muitas vezes utilizados como sinônimos, uma máxima e um bilhete para a vantagem terapêutica [...] Mesmo que esses pacientes percebam que as chances de ganhar são muito pequenas, porém a manutenção dessa chance, pode ser vital para o seu bem-estar. A477 p. 3141 (tradução nossa).

Os doentes que participaram de ensaios de fase I em oncologia acreditavam que se beneficiariam pessoalmente, e esta avaliação incluiu a possibilidade de cura ou prolongamento da vida. Os pacientes neste estudo tendem a estimar que eles são muito mais propensos a se beneficiar pessoalmente de participar do estudo do que outros participantes. Apenas 3% relataram que, pessoalmente, era pouco provável de se beneficiar da participação no estudo de fase I, embora 60% estimassem que outros provavelmente não se beneficiariam - estimaram que em menos da metade dos outros participantes o câncer se reduziria com a participação. A466 p. 4481 (tradução nossa).

Uma razão pela qual esses pacientes parecem acreditar que sua chance de benefício é tão alta, é que eles se beneficiam das rotinas associadas à participação em um estudo de fase I, incluindo receber qualquer tipo de medicamento, ter testes frequentes para avaliar o estado de seu câncer e ter visitas regulares com o oncologista. No geral, 78% relataram sentir-se moderavelmente confortáveis em ter testes de diagnóstico e visitas de médico pelo menos a cada 1 a 2 meses como parte do estudo de fase I oncológico. Além disso, 44% relataram que participar do estudo de fase I sobre oncologia deu-lhes uma sensação de controle, e 56% disseram que tentar uma nova droga de quimioterapia deu-lhes esperança. A466 p. 4481 e 4482 (tradução nossa).

O desejo de ativamente fazer algo para lutar contra o câncer parece motivar esses participantes a se inscreverem em ensaios de oncologia de fase I. Conseqüentemente, a informação que eles acham que seja a mais importante para suas decisões é se o medicamento experimental mata as células cancerosas, [...] A466 p. 4482 (tradução nossa).

Neste último artigo (A466) o autor refere-se a estes pacientes como “otimistas terapêuticos”, já que os mesmos compreendem perfeitamente o propósito do estudo o qual estão inscritos não caracterizando assim a ocorrência de “*therapeutic misconception*”. Sobre esta particularidade, será abordada adiante.

Para estes pacientes, um método eficaz para manter a esperança na estabilização do câncer avançado é envolver-se em uma atividade que lhes dá um tratamento anticâncer e fornece um ambiente estruturado e altamente rotineiro. [...] Esses pacientes são otimistas terapêuticos, o que não é eticamente problemático, mas uma estratégia de enfrentamento justificável (citando outros estudos). A466 p. 4482 e 4483 (tradução nossa)

Na utilização da reflexão existencialista o autor argumenta que em cuidados paliativos, não se deve estimular a crença do paciente na possibilidade de cura, mas sim em uma boa

qualidade de vida. . Isto também pode ser promovido dentro do contexto de pesquisa clínica com pacientes sem possibilidade de cura. Porém este conceito de esperança, da reflexão existencialista, está mais associado aos benefícios em ajudar aos pacientes futuros do que o benefício terapêutico individual.

Sem esperança não podemos viver. E porque a esperança é uma categoria existencial, ela nunca pode ser completamente destruída pelo sofrimento.” A116 p. 60 (tradução nossa)

Categoria Relação com a equipe: 04 artigos mencionaram a relação com a equipe como um motivador para a tomada de decisão em participar de pesquisa clínica.

Todos os 04 artigos referem-se à relação com a equipe como um motivador secundário, e não a motivação primária para a inscrição em pesquisa clínica.

Os vínculos com a equipe de saúde como gratidão, confiança e segurança estão presentes nas falas, demonstrando a influência destes sobre o processo saúde-doença dos pacientes, mesmo quando esta relação possa estar abalada pela falta de possibilidades curativas ou de tratamento. Isto se acentua quando a doença acomete crianças.

Da perspectiva de fim da vida, risco de falha na comunicação e fracasso da aliança terapêutica está aumentando.” A5 p. 275 (tradução nossa).

A conclusão deste trabalho é que a identificação destes marcadores na decisão, obriga a manter sempre em mente o caráter triangular do relacionamento dos cuidados pediátricos, que reúne as crianças, os pais e os cuidadores. Neste triângulo relacional, é importante ter em mente que este é o melhor interesse da criança, que ocupa o centro, ou seja, a necessidade de considerar a criança integralmente, independentemente da idade. A5 p. 277 (tradução nossa).

Os pacientes podem concordar em participar da pesquisa por causa de um sentimento de gratidão que eles podem sentir para com profissional de saúde (especialmente se essa pessoa é também o pesquisador), ou, inversamente, o medo de perder o apoio dessa pessoa se não participar. A199 p. 9 (tradução nossa).

Os pacientes não sentiam muita pressão de suas famílias ou dos pesquisadores clínicos do estudo para participar do estudo de fase I sobre oncologia [...]. Apenas 9% dos participantes experimentaram uma moderada ou muita pressão de suas famílias para participar do estudo de fase I de oncologia e 7% sentiram uma moderada ou muita pressão dos pesquisadores clínicos do estudo para participarem da fase I de estudos oncológicos. A466 p. 4480 (tradução nossa).

O acesso a profissionais de saúde e investigações relacionadas com a doença era importante. Mesmo as visitas regulares e amigáveis, as relações informais com os funcionários de ensaios clínicos, foram essenciais para os informantes. Assim, a participação em ensaios de fase I pode proporcionar claramente benefício mesmo na ausência de atividade antitumoral do fármaco em estudo. A477 p. 3141 (tradução nossa).

(Analisando outro estudo) [...] onde 80% dos pacientes fizeram sua escolha de participar da pesquisa imediatamente na primeira oferta. Isso implica que a relação entre os participantes e o oncologista tem um alto nível de confiança e, portanto, que os médicos têm uma grande responsabilidade no processo de consentimento informado. Conseqüentemente, um maior cuidado é essencial durante o processo de consentimento para ajudar o paciente a tomar a decisão apropriada considerando suas opções. A477 p. 3141 (tradução nossa).

Categoria falta de opção terapêutica: 03 artigos trouxeram à tona as nuances da falta de opção terapêutica na influência da tomada de decisão ao se inscrever em uma pesquisa clínica.

No estudo sobre fase I em crianças, os pais relataram que sentem o peso da falta de opção terapêutica na decisão, como se não houvesse escolha a fazer.

É fácil, nestas condições, entender como o ensaio de fase I pode ser tanto uma fonte de esperança como de angústia para os familiares. Um estudo recente sobre a percepção dos pais sobre a participação de seu filho em um ensaio de Fase I indica que 62% dos pais entrevistados acreditam que não existe nenhuma decisão, uma vez que não há proposta de tratamento terapêutico alternativo. (citando outros estudos) A5 p. 275 (tradução nossa).

O desejo de continuar tentando um tratamento, ou algo que faça a doença estabilizar é demonstrado nos destaques abaixo.

As carreiras dos médicos de pesquisa tornaram-se cada vez mais dependentes de suas publicações científicas, enquanto os pacientes percebem mais frequentemente os ensaios como última chance de tratamento. A423 p. 868 (tradução nossa).

[...] 75% relataram moderada ou muita pressão para participar do estudo de fase I de oncologia, porque seu câncer estava crescendo, e não ficando melhor. Consistente com este achado, 74% dos pacientes relataram sentir alguma ou muita ansiedade quando não estavam recebendo algum tipo de tratamento oncológico. A466 p. 4480 (tradução nossa).

Se aliarmos a falta de terapêutica com o resultado da motivação de esperança do benefício clínico, onde vimos que um grande percentual dos pacientes são primeiramente motivados por este, podemos supor que a falta de terapêutica é uma motivação secundária que vem a corroborar as esperanças vivenciadas pelos principais agentes do processo de consentimento.

Cenário 3 – Quais as principais preocupações que os pesquisadores devem ter?

Neste cenário encontramos as questões e ponderações da prática diária dos pesquisadores, equipe de pesquisa e pelos Comitês de ética.

Categoria Relação Riscos versus Benefícios:

Seguindo a linha da análise da justificação de pesquisa clínica em pacientes sem possibilidades de cura atuais, os 12 artigos abordam os benefícios individuais mesmo que mínimos como argumento para ponderação risco versus benefício. Embora tragam para a

discussão a contribuição coletiva de pesquisa clínica, essa fica relegada a um segundo plano, quase que um dado pré-concebido e renunciado em prol de algo mais impactante, “o benefício clínico individual”.

O propósito científico desses ensaios - responder a perguntas sobre toxicidade e dosagem - não tem nada a ver com se eles, de fato, oferecem aos participantes uma perspectiva de benefício médico direto. Em suma, o objetivo ‘não terapêutico’ dos ensaios de fase I não exclui a perspectiva de benefício médico. A80 p. 618 (tradução nossa)

A mudança do discurso de benefício coletivo para o individual ganhou força com o advento de novas drogas, principalmente em oncologia e HIV, que tornaram o tratamento menos tóxico, com padrões de resposta mais evidentes e conseqüentemente uma melhoria na qualidade de vida desses pacientes mesmo que por um tempo limitado.

A contribuição de novos conhecimentos foi crucial para reformular essas questões, como os "agentes moleculares" (drogas direcionadas), os quais estavam constantemente transformando a questão da toxicidade (a relação risco / benefício) e, assim, tornando possível a quimioterapia quase indefinidamente. A questão do resultado do tratamento foi, portanto, redesenhada: a discussão sobre o encolhimento do tumor poderia ser minimizada em benefício da sobrevivência prolongada, com pouco ou nenhum sintoma desfavorável. Como resultado, parar o tratamento e passar para serviços de cuidados paliativos / hospices levou a um risco crescente de "oportunidade perdida". A própria ideia de cura então mudou para se tornar "sobrevivência de qualidade prolongada". Era para modificar toda a economia da relação entre quimioterapia, cura, palição e morte. A423 p. 871 (tradução nossa).

Com o advento do HIV, a participação nos ensaios passou a ser vista como um benefício e uma fonte de terapia potencialmente prolongada (citando outro estudo). A526 p. 24 (tradução nossa).

A inclusão da preocupação com a qualidade de vida no discurso de benefício também se deve à incorporação de novas drogas de estabilização da doença, proporcionando assim uma visão mais ampla dos pacientes, para além da cura, do convívio com a doença, mostrando uma argumentação quanto ao benefício relacionada à qualidade de vida dos sujeitos.

Mais importante ainda, pode haver benefícios não físicos à participação em estudos de fase I. O bem-estar, especialmente em doentes graves e terminais, ‘não é apenas a ausência de doença ou enfermidade’, mas inclui as dimensões psicológicas, sociais e outras. A236 p. 1076 (tradução nossa).

A teoria da esperança sugere que quando os objetivos esperados são inalcançáveis (por exemplo, cura), os pacientes e as famílias podem ficar especialmente angustiados se não houver outros objetivos (por exemplo, tempo de qualidade com a família, controle da dor). A289 p. 3234 (tradução nossa).

Os doentes e suas famílias podem ter mais emoções positivas se desenvolverem metas realistas, mesmo que essas metas ocorram em conjunto com a esperança de uma vida prolongada. A289 p. 3234 (tradução nossa).

Para os pacientes que voluntariamente desejam participar de pesquisa clínica a qualidade de vida pode significativamente ser mantida ou otimizada, mesmo onde o prognóstico não avança neste caminho. Aqui o benefício esbarra na autonomia do sujeito e a manutenção desta pode ser crucial para o seu benefício.

A partir de estudos realizados que mostram que estudos de fase I melhoram a qualidade de vida dos pacientes se comparados com cuidados de suporte, afirma que:

A participação em estudos de fase I não é mutuamente excludente com o tratamento de sintomas ou cuidados paliativos. Participar em estudos de fase I e focar na qualidade de vida não são necessariamente - e não devem ser - objetivos inerentemente incompatíveis; De fato, o aumento da qualidade de vida deve ser um dos objetivos dos estudos de fase I sobre oncologia. A236 p. 1077 (tradução nossa).

Desde o final da década de 1990, um número cada vez maior de artigos foi publicado por oncologistas justificando o prolongamento do tratamento quimioterápico, particularmente com drogas direcionadas, por causa do benefício "real" aos pacientes quando eles são incluídos em ensaios clínicos randomizados (ECRs) e em ensaios menos formalizados; Terapia "off-label" [citando outros artigos]. Simultaneamente, a própria ideia de que essa terapia é "agressiva" tem sido contestada, assim como a capacidade dos cuidados paliativos / hospícios para oferecer "paliação" tão boa quanto à dos oncologistas. A423 p. 871 (tradução nossa)

Os riscos abordados nos 04 artigos demonstram os problemas enfrentados por esse sujeito de pesquisa. Ao esbarrar no prognóstico sombrio dos pacientes, considerações relativas ao pouco tempo de vida do paciente e a qualidade que será imposta a este ganham destaque.

Para aqueles que sofrem de doenças terminais, o risco é mais profundo. Eles devem lidar com a probabilidade de que seus sonhos de uma cura vão revelar-se ilusórios, e com a chance de que os tratamentos experimentais que recebem podem lesioná-los ou matá-los. A519 p. 479 e 480 (tradução nossa).

Os problemas morais dos ensaios clínicos em cuidados paliativos podem ser colocados em termos de danos (potenciais) para o paciente. Referindo-se ao conceito de cuidado total, a violação do princípio da não-maleficência pode ocorrer em três níveis diferentes: um físico, um psicossocial e um nível espiritual. A116 p. 57 (tradução nossa).

Nos estudos de fase I e fase II, pouco ou nada ainda é conhecido sobre os efeitos colaterais do tratamento experimental. Em estudos de fase III randomizados, os pacientes do grupo experimental podem ser tratados com um tratamento subótimo. A116 p. 57 (tradução nossa).

A preocupação com os riscos físicos dá espaço para questionamentos sobre qualidade de vida que ganha corpo com advento das novas medicações. Assim como no benefício, os argumentos de risco também demonstram esta nova tendência.

Para muitos pacientes, a participação em pesquisas clínicas experimentais diminuirá a quantidade de tempo para si e para seus entes queridos. Potencialmente tão valioso, o processo de morrer, pode ser severamente perturbado. Novamente, isso

nos confronta com a questão de saber se os ensaios experimentais em cuidados paliativos podem ser conduzidos, sem sacrificar o bem-estar do paciente. A116 p. 57 (tradução nossa).

Enquanto as revisões éticas da investigação clínica tradicionalmente consideram os riscos em termos de efeitos bioquímicos, microbiológicos e fisiológicos de uma intervenção, o potencial para aumentar o sofrimento psíquico também deve ser considerado como um risco quando se conduzem pesquisas sobre pacientes sem possibilidade de cura e aqueles em alto risco de morrer. Além disso, o tempo e a energia são preciosos no final da vida e geralmente são compartilhados com a família e amigos. O grau em que as atividades de pesquisa interferem nestes elementos, precisam ser criteriosamente consideradas. A119 p. 7 (tradução nossa).

A morte por efeitos tóxicos em estudos de fase I é rara, mas possível - 0,5%. Embora a percepção de náuseas, vômitos e outros efeitos adversos debilitantes seja comum, a frequência geral, gravidade e impacto na qualidade de vida dessas sequelas têm sido mal documentadas. No entanto, mesmo que não haja deficiências ou morbidades sérias associadas aos estudos de fase I, há exames de sangue frequentes, avaliações radiológicas, visitas médicas e biópsias, todas as quais exigem um comprometimento substancial de tempo e recursos dos pacientes e suas famílias. Os críticos argumentam que, apesar de dados limitados, parece que com tais efeitos adversos e compromissos de tempo, a qualidade de vida deve ser comprometida. (citando outros estudos). A236 p. 1076 (tradução nossa).

As ponderações utilizadas por estes artigos incorporam essa nova visão e tentam equilibrar a relação risco versus benefício lançando mão de reflexões baseadas em princípios como justiça, e beneficência, sendo o principialismo a teoria ética padrão implícita no conjunto dos estudos revistos.

Os argumentos utilizados para benefício e riscos são agora ponderados de forma a revelar outras questões éticas para a segurança do voluntário. Questionamentos específicos para pacientes sem possibilidades de cura surgem na preocupação de exploração, devido sua condição clínica de desespero frente ao fim de vida próximo.

O princípio da justiça exige que os riscos e benefícios da participação em pesquisa sejam distribuídos de forma equitativa. A526 p. 24 (tradução nossa).

O princípio da beneficência exige que as pessoas sejam protegidas contra danos e, sempre que possível, sejam tomadas medidas para melhorar o seu bem-estar. A526 p. 24 (tradução nossa).

As intervenções realizadas apenas para fins de pesquisa devem passar por dois testes: primeiro, os riscos devem ser minimizados; E segundo, os riscos devem ser proporcionais aos conhecimentos que razoavelmente se espera que resultem do estudo (um cálculo do risco-conhecimento). A526 p. 26 (tradução nossa).

Assim, dizer que apenas 5% dos pacientes respondem objetivamente na fase I de estudos oncológicos, não indica que, em alguns casos, benefícios clínicos substanciais e mesmo curas foram alcançados. A236 p. 1076 (tradução nossa).

Além disso, a maioria das pesquisas de fase I destinam-se a minimizar a toxicidade, o que, ironicamente, garante que a maioria dos participantes seja tratada em doses que não podem produzir respostas tumorais. Na verdade, mais de 60% dos participantes em estudos de oncologia de fase I parecem receber doses biologicamente inativas. [...] Conseqüentemente, os participantes enfrentam pouco risco, mas também poucas chances de benefícios. A236 p. 1076 (tradução nossa).

No contexto da pesquisa, a exploração se traduz em uma questão de riscos e benefícios, e não de voluntariedade. Considere um estudo que só permite a inscrição se o paciente concordar em se submeter a 10 biópsias apenas para fins de pesquisa. Suponha também que o estudo ofereça um tratamento potencial para a doença do paciente. Ainda pode ser o melhor interesse do paciente em participar do estudo e ele ou ela pode escolher livremente participar. Mas a preocupação ética que teríamos não é se a pessoa pode escolher livremente, mas, por causa de suas circunstâncias infelizes, eles estão sendo explorados. Esta é uma preocupação sobre riscos e benefícios, não sobre a voluntariedade. A641 p. S29 (tradução nossa).

Somente 01 artigo abordou a relação risco *versus* benefício de estudos fase 0 (A581). Pela ausência de reflexões exaustivas sobre esse novo método de abordagem em pesquisa clínica a discussão de risco *versus* benefício se deu em comparação aos dispostos na pesquisa de fase I.

Por outro lado, os dados de risco dos ensaios de fase I podem ser relevantes, embora a exposição extremamente limitada ao fármaco do estudo em ensaios de fase 0 assegure riscos mais baixos (provavelmente de baixo significado). A581 p. 3693 (tradução nossa).

Porque a maioria dos estudos de fase I são projetados para aumentar a dose até que a toxicidade seja observada, a taxa relativamente alta de toxicidade nestes ensaios não é surpreendente. Em contraste, os ensaios de fase 0 não utilizam toxicidade como um ponto final, nem envolvem escalonamento de dose. Assim, as meta-análises de fase I provavelmente fornecem uma estimativa exagerada sobre o limite superior de risco em ensaios de fase 0. A581 p. 3693 (tradução nossa).

Os poucos estudos que avaliaram a qualidade de vida e o performance status dos sujeitos em oncologia de fase I sugerem que a participação nos ensaios não afeta negativamente nenhuma das medidas, pelo menos em comparação com os cuidados de suporte isoladamente. Outros relatam que os sujeitos de pesquisa em fase inicial de oncologia às vezes se sentem sobrecarregados pelos procedimentos repetitivos e pelo comprometimento temporal envolvido. Essas mesmas rotinas e interações de pesquisa, no entanto, também podem fornecer alguns benefícios psicológicos, tais como sentimentos de conforto e controle aumentado. A581 p. 3693 (tradução nossa).

Os ensaios clínicos que não oferecem a possibilidade de benefício médico pessoal, expondo os sujeitos a alguns riscos em benefício de outros, podem ser eticamente admissíveis [...]. No entanto, os riscos efetivos para os sujeitos não devem ser excessivos. Embora a ausência de dados suficientes sobre o efeito dos estudos de fase 0 dificulte a avaliação, os dados de risco da fase I, juntamente com o pressuposto de que os riscos dos ensaios de fase 0 serão significativamente mais baixos,[...]. A581 p. 3693 (tradução nossa).

O autor argumenta em favor dos estudos fase 0 numa possível minimização de risco, já que nesta fase somente são realizadas avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tendo o potencial mínimo de toxicidade devido à baixa dosagem do fármaco. Mas e os outros riscos? Qualquer procedimento invasivo tem os riscos inerentes a eles, riscos aos quais os pacientes não estariam submetidos já que jamais fariam esta avaliação rotineiramente. Mais discussões devem ser feitas para que possamos avaliar eticamente a verdadeira necessidade de existir pesquisas de fase 0, pois tais avaliações poderiam ser feitas ao longo das pesquisas de fase I.

Ainda assim, toda a incorporação de novos dados à ponderação de risco versus benefício para pesquisa com pacientes sem possibilidade de cura é controverso e pouco abordado. Vários fatores devem ser levados em conta, principalmente tendo em vista um sujeito com vulnerabilidades multifatoriais (riscos físicos, psicológicos, clínica de rápida deterioração). Mas essa ponderação não fica longe da prática diária dos médicos, com exemplo os oncologistas, que têm o mesmo tipo de ponderação ao definir o tratamento medicamentoso a ser realizado para os pacientes que não possuem alternativas curativas. Na realidade muitos Comitês de Ética se utilizam de informações dessa rotina prática para auxiliar a tomada de decisão sobre o quanto valorar o risco das pesquisas clínicas avaliadas.

Na verdade, a determinação das razões risco-benefício é uma das áreas mais importantes, e menos desenvolvidas, de determinar a ética dos ensaios de pesquisa. A641 p. S29 (tradução nossa).

A pesquisa envolvendo populações de pacientes com um processo de doença progressiva ou de rápido crescimento, especialmente aqueles que estão perto da morte, é confundida por vários fatores. Estes incluem considerações sobre a expectativa de vida; Influências de múltiplas e convergentes variáveis biomédicas, psicológicas, sociais e espirituais / existenciais; Em circunstâncias clínicas com rápida mudança. A371 p. S56 (tradução nossa).

No entanto, ao avaliar os riscos e benefícios de primeiros ensaios clínicos, devem também ser levados em conta outros aspectos, além de efeitos sobre a doença e toxicidade, aspectos sócio-psicológicos podem ser tão poderosos e essenciais como outros elementos no processo de tomada de decisão. A477 p. 3142 (tradução nossa).

A relação risco-benefício para os estudos de fase I de oncologia não é claramente pior do que as relações risco-benefício utilizadas pela FDA como base para a aprovação de muitos agentes quimioterápicos e na tomada de decisão de muitos pacientes não terminais. Para pacientes em que todas as intervenções terapêuticas padrão falharam, uma pequena chance de benefício terapêutico é razoável. A avaliação risco-benefício requer a consideração das alternativas disponíveis. A236 p. 1077 (tradução nossa).

Os autores sinalizam ainda, sobre os riscos-benefícios, as dificuldades que membros de comitês de ética em pesquisa têm para determinar se os riscos são razoáveis ou não, ou

seja, se a pesquisa deve ou não ser realizada. A incorporação de novas drogas com benefícios individuais mais específicos ocorreu em meados dos anos 90. Embora quase 30 anos tenham se passado, a pesquisa com pacientes sem possibilidade de cura pode ser novidade para muitos Comitês de Ética e a ausência de um padrão de avaliação deixa essas ponderações em um nível muito individual aos ajuizamentos dos avaliadores, podendo expor estes voluntários a medidas paternalistas, impondo uma limitação a sua voluntariedade, conforme expõem alguns autores.

A pesquisa de fim de vida é tão nova que a maioria dos IRBs pode ter pouca experiência na revisão de protocolos envolvendo pacientes com doença terminal ou investigações envolvendo intervenções puramente paliativas. A371 p. S56 (tradução nossa).

Para determinar quando uma relação risco-benefício é favorável ou desfavorável, é requerido um padrão adequado de avaliação para pacientes com câncer avançado que, provavelmente, irão deteriorar e morrer. Que critérios devem ser usados para definir uma relação risco-benefício favorável para os estudos de fase I em oncologia? Surpreendentemente, nenhum padrão foi explicitamente articulado. De fato, a determinação das relações risco-benefício é uma das áreas mais importantes, mas menos desenvolvidas, da determinação da ética dos ensaios de pesquisa.(citando outros estudos) Uma abordagem seria elucidar um padrão baseado em determinações socialmente aceitas das razões risco-benefício já utilizadas para o câncer. A236 p. 1077 (tradução nossa).

A falta de critérios explícitos significa que os membros do conselho de revisão da Instituição (IRB) frequentemente se baseiam em suas intuições para determinar o que constitui uma relação risco-benefício desfavorável para os estudos de fase I de oncologia.[...] Mas os membros do IRB tendem a ser indivíduos saudáveis. Dados substanciais demonstram que os pacientes que enfrentam doenças graves fazem avaliações muito diferentes de sua própria condição e os riscos que estão dispostos a enfrentar em comparação com indivíduos saudáveis. A236 p. 1077 e 1978 (tradução nossa).

A questão que é importante ter em mente é quem decide o que é uma relação risco-benefício aceitável? A falta de critérios explícitos significa que os membros e críticos do IRB frequentemente se baseiam em suas intuições para determinar o que constitui uma relação risco-benefício desfavorável para os pacientes no final da vida. Mas os membros do IRB e críticos tendem a ser as pessoas que são saudáveis e não estão enfrentando uma doença terminal.[...] Na ausência de critérios explícitos, os membros do IRB e os críticos provavelmente verão estudos com poucos benefícios e riscos maiores como desfavoráveis quando os pacientes podem considerar os mesmos estudos como tendo uma relação risco-benefício favorável. A641 p. S30 (tradução nossa).

Categoria Respeito às pessoas: Esta categoria foi subdividida em outras 3 subcategorias, que serão discutidas a seguir.

Subcategoria Voluntariedade: Para esta subcategoria foram extraídos dados de 12 artigos. Os resultados serão apresentados a seguir.

Cinco artigos trouxeram em sua narrativa a descrição de algumas questões com potencial de gerar riscos envolvendo a voluntariedade dos sujeitos. Como no caso de pesquisa clínica de fase I, onde vários autores questionam a real voluntariedade dos pacientes uma vez que alegam que se houve a compreensão da falta de benefício individual os mesmo não aceitariam.

A questão central do consentimento informado com relação ao benefício é que, se não houver nenhuma perspectiva razoável de benefício médico direto da fase I de participação na pesquisa, então devemos estar preocupados com a validade do consentimento informado para a maioria dos participantes que procuram combater o câncer se inscrevendo nestes estudos. A80 p. 619 (tradução nossa).

A questão que parece ser levantada pelo autor é da validade do consentimento. Para o autor, se não há benefício médico direto, então não há benefício ou o participante está enganado, o que torna seu consentimento inválido. Contra essa perspectiva outros autores foram aqui apresentados anteriormente mostrando que mesmo quando a compreensão é correta dos objetivos dos estudos os sujeitos de pesquisa ainda assim participam voluntariamente das pesquisas, sejam por altruísmo ou por considerar benefício psicológico ou moral.

Escolher em participar de um estudo onde a possibilidade de obter benefício pode ser mínima ou nula pode sim ser um ato voluntário pleno para alguns dos autores revistos. Já que para esses pacientes o que importa é o fato de continuar tentando “combater” a doença.

O princípio do respeito pelas pessoas exige que as escolhas das pessoas autônomas sejam levadas a sério e, sobretudo, que os incapazes de uma escolha autônoma tenham direito a proteção” A526 p. 24 (tradução nossa).

As alegações de coerção podem ser projeções ao invés de fatos empiricamente fundamentados. Eles partem do ponto de vista de que qualquer pessoa claramente pensante desejaria cuidados paliativos e estar em casa com a família em vez de quimioterapia agressiva no final da vida. Mas muitas pessoas morrendo querem quimioterapia, mesmo que haja uma chance muito baixa de benefício e uma chance razoável de efeitos tóxicos, porque lhes oferece esperança ou se encaixa com sua narrativa de vida para lutar contra as probabilidades e superar desafios; morrer sem tentar tudo seria falso para si e seus valores. A236 p. 1081 (tradução nossa).

O autor do artigo A222 traz à tona a discussão de que em pesquisa clínica alguns princípios éticos aceitos consensualmente em nossas sociedades ocidentais podem ser quebrados caso outros princípios sejam considerados mais fortes nas situações dadas, tal como propuseram Beauchamp e Childress quando da apresentação dos quatro princípios basilares da ética biomédica.

- Demonstra o contraponto da autonomia ao princípio da beneficência.

Não se deve usar os outros como meios para um fim'. No processo de pesquisa clínica este princípio ético geral é, em muitos aspectos, permitido ser violado. No entanto, para permitir a violação deste princípio, espera-se que nenhum paciente possa participar como um sujeito de pesquisa, a menos que haja um potencial significativo de benefício além de melhorar os cuidados para futuros pacientes. A222 p. 146 (tradução nossa).

- O questionamento do princípio da não-maleficência em comparação à autonomia.

Não se deve permitir que o mal chegue aos outros'.[...]No entanto, quando os pacientes com câncer participam como sujeitos de pesquisa em ensaios clínicos iniciais de agentes anticancerígenos, existe um maior potencial relativo de danos para os pacientes como resultado das metodologias específicas e dos objetivos de pesquisa empregados nestes ensaios. A222 p. 146 (tradução nossa).

- E reafirma o princípio fundamental da ética médica de que os interesses de seu paciente devem ser considerados em primeiro lugar, em consonância com o que almeja o paciente, embora os interesses do desenvolvimento tecnológico não devam ser considerados necessariamente mutuamente excludentes.

Os interesses do paciente de um médico individual nunca devem ser colocados abaixo dos interesses dos outros'. Pode-se facilmente argumentar que a colocação de um paciente com câncer em um ensaio clínico envolvendo um novo agente investigacional não compromete em nada o seu interesse em receber cuidados de ponta. No entanto, deve-se ter em mente que o objetivo geral da pesquisa clínica (melhorar os cuidados para futuros pacientes) permanece intacto sempre que um paciente entra em um ensaio clínico. A222 p. 146 (tradução nossa).

Em se tratando de voluntariedade, os autores chamam a atenção para a identificação de fatores que podem interferir na tomada de decisão voluntária desse sujeito. Deixar o paciente simplesmente tomar a decisão sem avaliar o contexto em que a informação ou convite à pesquisa é feito, pode ser oneroso para o paciente participante.

Todos os envolvidos no processo de cuidado são agentes importantes da tomada de decisão. Principalmente numa estrutura familiar latina onde a importância da contribuição da família, cultura, religião e sociedade fazem parte do componente decisório dos sujeitos de pesquisa.

A equipe de saúde tem uma parte crucial nisto, especialmente devido a seu compromisso perante a sociedade de agir sempre em prol do melhor para o paciente. Em alguns casos os pacientes sentem-se mais seguros em confrontar as informações recebidas, pondo em dúvida algumas das informações. Os autores pontuam questões que devem ser levadas em conta que podem limitar a voluntariedade ou respeito à autonomia das pessoas como em Beauchamp e Childress.

- as alianças entre pais e médicos que não conhecem ou mesmo ignoram deliberadamente as opiniões da criança.

Os dois principais riscos são a aliança entre pais e médico sem considerar a opinião da criança, e a divergência de pontos de vista entre pais e criança. A5 p. 277 (tradução nossa).

- a relação médico-paciente considerada como um contrato em que basta a autonomia para ter validade e desconsidera que em termos morais as distâncias entre os dois é grande e sem compaixão e empatia não há troca, compartilhamento de decisão.

Numa sociedade pluralista, paciente e médico são estranhos morais uns para com os outros. A relação médico-paciente tornou-se um contrato. A confiança está ausente. A autonomia tornou-se assim o princípio moral reinante por padrão. Se alguém aceita as presunções da ética médica liberal moderna, o cuidado compassivo é impossível. E se a autonomia não puder prestar contas da compaixão, estaríamos realmente presos a um dilema insolúvel entre nosso dever social de melhorar os cuidados médicos para futuros pacientes (justiça social) e não-maleficência. A116 p. 58 (tradução nossa).

- A autonomia tomada como princípio absoluto e suficiente do qual se derivam regras morais.

Uma razão para a insuficiência do princípio da autonomia é que, desde o surgimento da ética médica moderna, a autonomia tem sido parte de um quadro principialista que serviu principalmente para deduzir diretrizes morais em vez de aprimorar nossa compreensão das práticas morais. A116 p. 58-59 (tradução nossa).

- as relações de dependência dos pacientes, pessoas significativas cujas opiniões conflitam com as concepções do paciente.

As várias relações de uma pessoa poderiam ser possíveis ameaças à voluntariedade. A preocupação em relacionamentos dependentes é a prontidão dos pacientes para cederem aos desejos percebidos de outras pessoas quando eles conflitam com suas próprias preferências. A641 p.30 (tradução nossa).

A fonte da pressão e a legitimidade da pressão em si são dois fatores que precisam ser identificados ao avaliar a influência das relações dependentes em questões de voluntariedade. A641 p. 30 (tradução nossa).

A influência do médico, pesquisador e equipe de pesquisa pode ser uma ameaça legítima à voluntariedade. O pesquisador poderia manipular o paciente apenas dando informação seletiva, esculpindo os dados, ou instilando o medo – o que tudo seria antiético. A maioria dos pacientes apresenta algum nível de confiança em seus médicos, a opinião de seu médico influencia fortemente sua tomada de decisão, deve-se contar com uma sensibilidade extra para os pacientes no final da vida. À medida que sua morte se aproxima, os pacientes podem tornar-se mais dependentes de seus médicos, e o investigador deve certificar-se de que eles não estão pressionando o paciente a participar na pesquisa. O pesquisador precisa entender essas pressões poderosas e culturais e conceber procedimentos de consentimento para levá-los em conta. A641 p. 31 (tradução nossa).

O único autor que parece contestar o argumento que o médico influencia o paciente na tomada de decisão em participar de pesquisa clínica utiliza de dados de outros estudos para afirmar que a percepção dos pacientes é de que a decisão sobre suas escolhas relacionadas à

saúde foi tomada pelo próprio paciente. É digno de nota que esta afirmação não contesta as observações feitas acima por outros autores. A autonomia ser limitada não é um processo sempre consciente por parte dos pacientes.

A afirmação de que os médicos pesquisadores não influenciam de forma inadequada os sujeitos em oncologia em fase inicial é mais apoiada pela evidência de que a maioria dos sujeitos se considera o principal tomador de decisão no que diz respeito à sua escolha de se inscrever (citando outros estudos). A581 p. 3694 (tradução nossa).

Alguns autores ligam a questão da pressão de ter um diagnóstico terminal à capacidade de dar o consentimento voluntário à participação da pesquisa. Os autores argumentam que a doença terminal não tira a capacidade de realizar ações voluntárias.

Ou seja, a doença terminal não afeta a voluntariedade do sujeito. Mas uma questão que não podemos deixar negligenciada é que em todas as justificativas utilizadas pelos autores a autonomia está preservada, mas a questão da vulnerabilidade ainda tem que ser debatida.

Em vez disso, a pressão que experimentam é do crescimento inexorável de seu câncer. Importante, embora esta pressão possa ser psicologicamente poderosa, não é eticamente problemática. A pressão para fazer algo sobre o crescimento do câncer não é um tipo de coerção ou força que comprometa a validade do consentimento informado. A466 p. 4482 (tradução nossa).

Sentindo-se desesperado, doentes terminais podem deixar de tentar avaliar os riscos e benefícios em tudo, já tendo decidido previamente em tentar qualquer tratamento disponível.” A519 p. 503 (tradução nossa).

Ainda fica o questionamento se somente a autonomia é o suficiente para determinar a eticidade da participação de pacientes sem possibilidade de cura em pesquisa clínica. A questão que ainda fica a ser debatida é se a doença terminal não os coloca em uma situação de vulnerabilidade em que possibilita que o paciente aceite, ainda que de forma voluntária, participar de pesquisas com uma relação risco versus benefício não tão favorável aos benefícios.

Nenhum efeito adverso único, incluindo uma probabilidade de 10% de morte pelo fármaco experimental, persuadirá a maioria dos participantes a não se inscreverem no estudo de fase I [...]. De fato, mais de 90% dos pacientes relataram que ainda concordariam em participar do estudo se soubessem que a pesquisa pudesse causar perda completa de cabelo, náuseas, fadiga, ganho de peso, ou ainda solicitar uma biópsia da medula óssea ou ter que passar uma noite no hospital. Apenas 24% dos doentes não participariam na pesquisa de fase I se a droga prejudica-se a sua capacidade de pensar [...]. Mesmo uma chance de 10% de morrer, como resultado de tomar o medicamento experimental, não teria dissuadido 90% dos pacientes de participar do estudo oncológico de fase I. A466 p. 4481 (tradução nossa).

Apesar da vulnerabilidade propriamente dita não ser abordada neste momento, cabe mencionar a relação desta com a autonomia, já que o paciente vulnerável pode ser

influenciado por interferências externas que alterem a tomada de decisão do sujeito para uma decisão que não expresse o seu real desejo. Mesmo estando em situação de vulnerabilidade, um sujeito pode ser totalmente capaz de tomar decisões autônomas.

Para entender as proteções que os regulamentos fornecem às populações vulneráveis, [...] dois elementos do consentimento informado devem ser considerados separadamente: voluntariedade e informação [...]. Com os prisioneiros, a preocupação é que seu consentimento não pode ser dado voluntariamente devido à natureza intrinsecamente coercitiva do ambiente prisional. Com as crianças, a preocupação é saber se elas podem entender suficientemente a informação para tomar uma decisão racional sobre a participação na pesquisa. Com os doentes terminais, ambas as preocupações podem estar presentes. A519 p. 485 e 486 (tradução nossa).

Em contextos atuais, os pacientes sem possibilidade de cura tem procurado cada vez mais afirmar sua autonomia. Principalmente solicitando às instâncias regulatórias a liberação de uso de medicações ainda não aprovadas para comercialização como tratamento para casos como o da solicitação individual. Aqui outra vez esbarramos na relação da autonomia e vulnerabilidade.

Nos últimos anos, no entanto, os doentes terminais não têm procurado proteção regulamentar. Pelo contrário, geralmente eles não só estão dispostos a participar na investigação, mas que muitas vezes solicitam vigorosamente a oportunidade de participar, acreditando que as terapias experimentais oferecem a única esperança de sobrevivência. A519 p. 493-494 (tradução nossa).

Os doentes terminais têm pressionado com êxito para o direito de decidir quais medicamentos tomar para tratar suas doenças, argumentando que a regulamentação paternalista é desnecessária porque eles não são vulneráveis. O objetivo de desregular o acesso a medicamentos é louvável, mas baseado numa falsa premissa. Ou seja, os doentes terminais devem ter o direito de tomar decisões íntimas e pessoais sobre o seu curso de tratamento, mas também são vulneráveis ao abuso quando participam na investigação humana. A519 p. 495 (tradução nossa).

Em pesquisa clínica a ferramenta utilizada a fim de “garantir” a voluntariedade e assegurar a autonomia dos sujeitos é o termo de consentimento livre e esclarecido.

O princípio do respeito pelas pessoas fundamenta a exigência de consentimento informado para participação no estudo” A526 p. 25 (tradução nossa).

Porém encontramos muitas críticas ao modelo vigente de condução consentimento informado. Os termos de consentimentos por muitas vezes podem levar a uma interpretação equivocada por parte dos pacientes já que se utilizam de terminologias muito parecidas com as utilizadas pela prática clínica, o que pode fazer com que o paciente confunda o propósito da pesquisa com o tratamento.

Embora tenham pesquisas que juntamente com o fármaco experimental fornecem ao paciente o tratamento padrão para suas doenças, como no caso dos estudos de fase III, em

alguns casos este ainda pode estar ausente visto a ausência de tratamento padrão para algumas fases da doença ou alguns tipos de doença, sendo assim por vezes utilizado o placebo.

O consentimento para participação em pesquisa fase I de pacientes sem possibilidade de cura ainda é um tema de debates acirrados. A crítica aos longos e ilegíveis termos de consentimento é comum.

No entanto, desde a sua criação até hoje, muitos críticos reconheceram a natureza imperfeita dos métodos utilizados para regular o processo de consentimento informado (citando outros estudos). Mais recentes pesquisas empíricas sobre o processo de consentimento em si, uma grande proporção dos quais como foi realizado no cenário do câncer, tem demonstrado cada vez mais que, embora os regulamentos estejam sendo seguidos, documentos de consentimento informado tornaram-se cada vez mais ilegíveis, longos e não informativos (citando outros estudos). De fato, eles podem realmente estar interferindo com o que de outra forma poderia ser um processo de consentimento informado eticamente apropriado para pacientes, incluindo não apenas aqueles com câncer, mas qualquer paciente considerando a participação em ensaios clínicos terapêuticos. A 222 p. 148 (tradução nossa).

O processo de consentimento informado para os ensaios clínicos de novos agentes oncológicos em ensaios de fase I e II é um cenário em que estas questões assumem grande importância, especialmente se quisermos continuar a reconhecer o valor da autonomia paciente-sujeito e a importância moral do Consentimento como um mecanismo de proteção para pacientes potencialmente vulneráveis que tentam tomar decisões difíceis sobre seus cuidados médicos. Separadas do conteúdo dos próprios formulários de consentimento, também existem preocupações quanto ao impacto global (ou ausência) dos formulários sobre os diferentes aspectos do processo de consentimento, incluindo o seu resultado no processo de tomada de decisão dos pacientes antes da eventual decisão de participar de um ensaio clínico terapêutico. A222 p.148 (tradução nossa).

Apesar dos dados desses estudos, ainda não temos uma boa compreensão empírica dos fatores que encorajam os pacientes a escolherem a participação no ensaio de fase I em relação a alternativas de cuidados. As informações obtidas com esta pesquisa apoiam fortemente o argumento de que o processo atual de obtenção de consentimento informado para os ensaios de fase I pode ser inadequado para assegurar adequadamente que esses pacientes com câncer avançado tenham uma compreensão sobre a natureza da pesquisa em que participam, e as alternativas à participação no estudo. A222 p. 150 (tradução nossa).

Ou ainda, a forma como as informações são transmitidas durante o processo de consentimento por parte da equipe de saúde repercutem positivamente ou negativamente na forma da tomada de decisão dos sujeitos.

Que os pacientes concordem em participar de estudos de oncologia fase I com possivelmente uma desfavorável relação risco-benefício, os críticos argumentam, que são indicativos de deficiências na divulgação, compreensão e voluntariedade no processo de consentimento informado. (citando outros estudos) Primeiro, que os médicos exageram os benefícios, minimizando os riscos de participação na pesquisa. A236 p. 1078 (tradução nossa).

De uma perspectiva histórica, os imperativos éticos para salvaguardar os temas de investigação humana são relativamente novos, especialmente a provisão de

consentimento informado e a divulgação aberta de potenciais riscos e benefícios. O ethos do paternalismo terapêutico e científico dominou os anos formativos da moderna pesquisa médica. A371 p. S54 (tradução nossa).

O paternalismo segundo Beauchamp e Childress (2002) pode expressar um conflito entre a beneficência e a autonomia. A obrigação do profissional de saúde em promover o benefício pode ser equivocada e entrar em contradição com o respeito à autonomia do paciente. Os dois têm o propósito de fazer o bem ao paciente, porém uma decisão paternalista na qual o profissional decide o que é melhor para o paciente com base nos seus próprios conhecimentos e opiniões, entra diretamente em conflito com o princípio de respeito à autonomia.

O artigo A289 verificou que 89 % dos médicos, os quais o estudo acompanhou o fornecimento do termo de consentimento, transmitiram esperança em sua fala durante a condução deste. A relação de esperança e realismo utilizados no discurso de consentimento foi de 3:1.

Nossos objetivos são consistentes com pesquisas anteriores em ambientes adultos, mostrando que a maioria dos oncologistas reforça as esperanças em relação aos efeitos terapêuticos dos ensaios da fase I. Entretanto, a comunicação que é falsamente reconfortante, pode levar os pacientes e os pais a tomarem decisões que possam ser feitas de modo contrário, como aceitar abordagens mais tóxicas. [...] Este padrão de comunicação também pode causar angústia ou ressentimento quando fica claro que o objetivo esperado não pode ser alcançado. A289 p. 3234 (tradução nossa).

Dados sobre voluntariedade de pacientes sem possibilidade de cura em aceitar participar de pesquisa clínica ainda são insipientes e os poucos estudos que existem tem sempre uma perspectiva do investigador e não do paciente.

Os artigos que abordam a discussão desses dados são geralmente sobre estudos de fase I. Pesquisa nessa área podem elucidar o modelo de tomada de decisão e assim auxiliar na adequação de uma condução mais ética do processo obtenção do consentimento informado.

Infelizmente, a compreensão atual do processo de tomada de decisão do paciente para se inscrever em ensaios de oncologia de fase I é limitada. A466 p. 4479 (tradução nossa).

Estudos não avaliam adequadamente que informação os pacientes utilizam na tomada de suas decisões. A466 p. 4479 (tradução nossa).

Não só tem havido muito pouca análise conceitual da voluntariedade, como também há muito pouca literatura empírica sobre a questão [...] tem havido poucos instrumentos concebidos para medir a voluntariedade em geral e certamente nenhum para os pacientes que enfrentam o fim da vida. A641 p. S26 (tradução nossa).

É importante entender como a voluntariedade se encaixa no contexto de tornar ética a pesquisa clínica para protegê-lo.” A641 p. S26 (tradução nossa).

Subcategoria Vulnerabilidade: Esta pode ser a subcategoria mais controversa da análise ética de pesquisa em pacientes sem possibilidades de cura. A discussão de vulnerabilidade embora importante possa estar em segundo plano devido à dificuldade de se classificar o paciente com ou sem possibilidade de cura. Dos 16 artigos incluídos no estudo a metade deles (08) emite alguma posição sobre essa ponderação.

A vulnerabilidade pode ser amplamente definida como a incapacidade (relativa ou absoluta) de proteger os próprios interesses (CIOMS, 2016), ou ainda na RDC 466/12 (BRASIL, 2012), é definida como o “estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido”.

A vulnerabilidade é definida por grupos ou pessoas que apresentam um “estado”, circunstância ou condição em comum. Alguns pesquisadores (CRISTINA; COSAC, 2017; LUNA, 2009; ROGERS; BALLANTYNE, 2008) afirmam que a vulnerabilidade não é algo estático, que mesmo indivíduos de um determinado grupo podem não apresentar vulnerabilidade, enquanto os outros sim, dependendo assim das circunstâncias que cada indivíduo se encontra.

A interpretação de “camadas” de vulnerabilidade defendida por Florencia Luna ((2009) nos permite compreender a vulnerabilidade de forma mais prática. A idéia é que cada situação ou circunstância apresentada, individualmente pelo sujeito, que leve a risco na sua capacidade de proteger seus interesses seja visto como uma camada, que podem sendo “vestidas” por estes. Então um mesmo sujeito pode apresentar diversas camadas de vulnerabilidade.

A mesma ainda ressalta que “este conceito é relacional já que diz respeito a relação entre a pessoa ou um grupo de pessoas e as circunstâncias ou o contexto. Estando intimamente relacionado com a situação sob análise.” (2009, p. 128) Avaliar desta forma a problemática da vulnerabilidade auxilia numa flexibilidade do conceito de vulnerabilidade adaptando assim ao melhor interesse do voluntário em pesquisa clínica.

A maioria desses artigos (05) se posiciona a favor de considerar os pacientes, sem possibilidade de cura, portadores de alguma camada de vulnerabilidade. E como comentado anteriormente, vulnerabilidade pode comprometer o autonomia do paciente.

Na pesquisa, a vulnerabilidade está intimamente ligada à capacidade de se proteger no processo de consentimento informado. A526 p. 22 (tradução nossa).

Em um sentido importante, a doença em si pode ser vista como um estado de autonomia diminuída e a tarefa do médico de manter ou restaurar a autonomia do paciente [...]. A doença pode tornar um paciente temporariamente, intermitente ou permanentemente incapaz de fazer uma escolha informada para participar da pesquisa. [...] Pessoas com doenças crônicas para as quais não existe tratamento efetivo e pacientes sem possibilidade de cura, por exemplo, podem estar dispostos a assumir riscos extraordinários para a possibilidade de alívio ou cura (citando outros estudos). A526 p. 23 (tradução nossa).

Os comentaristas há muito reconhecem que os doentes terminais partilham algumas das características das populações "vulneráveis", como crianças e prisioneiros. Como crianças, a sua capacidade de tomar decisões informadas é muitas vezes prejudicada ou desconsiderada, e, como soldados e prisioneiros, eles são "cativos" de sua doença, seus médicos e hospital, e seu isolamento forçado. Os regulamentos federais atuais não oferecem nenhuma proteção explícita para os doentes terminais além dos requeridos sempre que um sujeito humano é empregado em uma experiência. A519 p. 492 (tradução nossa).

Muitos fatores contribuem para a vulnerabilidade dos doentes terminais. As respostas psicológicas individuais às doenças terminais variam amplamente. Alguns empregam mecanismos saudáveis de enfrentamento, mas muitos sofrem de uma variedade de problemas psicológicos - como ansiedade aguda, depressão, raiva e dependência - que podem tornar difícil, senão impossível, avaliar racionalmente os prós e os contras de participar de pesquisas que potencialmente podem ameaçar a vida. A519 p. 496 (tradução nossa).

Os pacientes que morrem ou aqueles com alto risco de morte devem ser considerados vulneráveis se eles são incapazes de escolher voluntariamente por que a sua situação médica os torna suscetíveis a um sentimento de desespero ou equívoco terapêutico. Nós não acreditamos que os pacientes devem ser categorizados como sendo inerentemente vulneráveis, simplesmente porque eles estão em risco de morrer, mas em vez disso o seu potencial de vulnerabilidade deve ser avaliada no contexto da sua situação clínica e considerando a investigação proposta. A199 p. 6 (tradução nossa).

Para muitos pacientes e familiares, o fim da experiência de vida pode ser esmagadora tornando-as particularmente vulneráveis a experimentar um sentimento de obrigação para com o médico assistente, ou para participar na investigação por causa de um desejo de tirar algum sentido a partir de uma experiência devastadora (citando o artigo A371). A199 p. 9 (tradução nossa).

Devido à gravidade da doença e ao mau prognóstico global, a vulnerabilidade potencial resultante dos pacientes com câncer avançado pode inibi-los de se beneficiar do processo tradicional de consentimento informado e alcançar uma compreensão mensurável dos elementos necessários envolvidos no consentimento informado. A222 p. 147 (tradução nossa).

Os estudos sobre motivação dos pacientes apesar de reconhecer a existência de uma potencial vulnerabilidade, não elucidada como essa vulnerabilidade afeta especificamente a capacidade do paciente com câncer avançado de dar, o que de outra forma seria percebido como, adequado consentimento informado. A222 p. 150 (tradução nossa).

Embora seja necessária uma investigação mais aprofundada nesta área, a descoberta de que os doentes com câncer em fase terminal são vulneráveis não tornaria necessariamente antiéticos os estudos sobre a fase 0 de oncologia. Mesmo as populações vulneráveis são capazes de compreender e apreciar a informação e expressar preferências voluntárias, embora salvaguardas adicionais possam ajudar a protegê-los no contexto de pesquisa não benéfica com mais risco mínimo. A581 p. 3695 (tradução nossa).

Os argumentos contra uma possível vulnerabilidade na ausência de possibilidade de cura (03 artigos) dispõem sobre as definições dos termos utilizados nas discussões sobre vulneráveis. Concordo no que se trata da definição de utilização errônea do termo coerção, mas a discussão do autor não dá conta de refutar efetivamente a vulnerabilidade e nem definir outra nomenclatura para tal evento. Inegavelmente mesmo sob pressão os pacientes podem e tomam decisões voluntárias, porém o problema é que refutar coerção, por exemplo, ainda não os deixam livres da indução, do convencimento ou outro tipo de conduta que possa fornecer ao paciente uma “camada de vulnerabilidade”.

Estudos sobre processo de consentimento informado, motivação dos pacientes em participar de pesquisa clínica podem ajudar a compreender se os pacientes sem possibilidade de cura possuem alguma “camada de vulnerabilidade” e que camadas seriam estas.

Os poucos estudos em motivação demonstram, minimamente, um paciente com o perfil sócio-demográfico que os protegem de uma maior vulnerabilidade (apresentam elevado nível educacional, o que representa uma possível proteção contra ao risco de coerção ou ainda possuem um poder aquisitivo o que demanda a possibilidade de facilidade de acesso à saúde, minimizando o risco de exploração ou coerção). Mas e quanto a países em desenvolvimento ou em centros mais afastados, sem ligação com grandes universidades onde existe a tradição em pesquisa clínica? Em seu artigo (ROGERS; BALLANTYNE, 2008) lista uma série de situações em que ocorre a vulnerabilidade em países em desenvolvimento como a desvantagem educacional e a falta de acesso aos cuidados de saúde, tipicamente inerentes dessa população. Atribuindo assim mais um possibilidade risco a ocorrência de coerção, exploração e consentimento inadequado. Porém muitas lacunas ainda carece de respostas.

Os médicos devem estar cientes de como os pacientes vulneráveis podem estar à influência coercitiva da esperança irrealista, especialmente aqueles que sofrem de doenças crônicas que ameaçam a vida. Categorizar a escolha de pacientes com câncer avançado para participar de estudos de fase I como inerentemente coagido é uma confusão séria. Por definição, a coerção é uma ameaça credível e forte exercida por uma pessoa que limita ou afeta negativamente as opções que uma outra pessoa tem disponíveis (citando outros estudos). Muitos pacientes podem sentir-se pressionados pela natureza, destino e suas circunstâncias para se inscrever. No entanto, estar em uma situação com escolhas limitadas e difíceis não constitui em si mesmo coerção.[...] A menos que a situação de escolha adversa tenha sido criada por outra pessoa, a escolha feita pelo paciente não deve ser rotulada como coagida. De

fato, ter opções ruins pode ser consistente com fazer uma escolha autônoma ou mesmo louvável. A236 p.1080-1081 (tradução nossa).

As características dos pacientes inscritos nos ensaios de fase I não são consistentes com o que os regulamentos definem como uma população vulnerável: 88% são brancos, 57% são do sexo masculino e mais de 50% têm formação universitária. Em segundo lugar, não está claro o que dizer da doença terminal necessariamente faz com que os pacientes façam parte de um grupo vulnerável. Alguns indivíduos com doenças terminais podem não ter capacidade para tomar decisões por causa dos efeitos da doença ou dos medicamentos em seu raciocínio, mas não está claro por que o grupo como um todo deve ser considerado inerentemente vulnerável e incapaz de promover seus interesses através do consentimento informado. A236 p. 1081 (tradução nossa).

“Mas concluir que todos os pacientes com câncer avançado são, como um grupo, inerentemente vulneráveis e, portanto, incapaz de dar consentimento informado é degradante.” A236 p. 1081 (tradução nossa).

É importante ressaltar que os participantes não parecem estar vulneráveis e coagidos a se inscrever nos estudos de oncologia de fase I. As maiorias destes indivíduos são brancos, bem educados, com rendimentos mais elevados e têm a flexibilidade associada com o seguro de saúde. A466 p. 4482 (tradução nossa).

A preocupação é que o consentimento do sujeito pode ser apenas um reflexo dos desejos daqueles que exercem a autoridade. Isto é especialmente uma preocupação quando aqueles que exercem autoridade são também aqueles que estão conduzindo, comissionamento, ou de alguma forma beneficiando-se da pesquisa. A641 p. S31 (tradução nossa).

Assim, as ameaças institucionais são ameaças legítimas para as pessoas que não estão perto do fim da vida também e, portanto, não são necessárias salvaguardas exclusivas para aqueles que estão perto do fim da vida.” A641 p. S31 (tradução nossa).

As críticas quanto às definições e regulamentação ética para sujeitos vulneráveis são extremamente pertinentes. As definições de vulnerabilidade são passíveis de interpretações por parte de quem as aplica. As regulamentações em pesquisa com seres humanos, em geral, define a população vulnerável citando exemplos, porém deixa margem para que outras populações ou indivíduos sejam enquadrados nessa definição.

Este fato pode gerar inconveniente nas avaliações das pesquisas clínicas em pacientes sem possibilidade de cura, ficando assim a avaliação aos critérios subjetivos de cada comitê de ética, causando por vezes excesso de “cautela” alimentando um possível paternalismo destes.

Um sujeito vulnerável não é inapto a dar seu consentimento voluntário, ele necessita de maior zelo na condução do consentimento informado a fim de identificar estratégias para eliminar ou minimizar a “camada de vulnerabilidade” encontrada naquela situação. Porém o

paciente sem possibilidade de cura apresenta uma “camada” que não pode ser removida: a de riscos a sua autonomia relacionados ao impacto de sua proximidade com a morte. Como, por exemplo, a exploração ou a coerção em detrimento ao seu desespero frente ao seu diagnóstico.

Por outro lado, os regulamentos deixam o termo "vulnerável" indefinido e aberto. Quando são fornecidos exemplos de populações vulneráveis, as listas variam segundo quem as elabora, sugerindo fortemente que os tipos de populações listados deveriam ser ilustrativos, em vez de denominativos. Se, como afirma este artigo, (citando outro estudo) os doentes terminais partilham uma série de características relevantes com as populações vulneráveis enumeradas nos regulamentos, um IRB estaria bem dentro da sua autoridade de tratar os doentes terminais como vulneráveis. A519 p. 493 (tradução nossa).

Os conselhos de ética em pesquisa podem ter preocupações com pesquisas envolvendo pacientes que são percebidos como sendo vulneráveis à coerção ou susceptíveis de superestimar a probabilidade de que a pesquisa possa alterar seu prognóstico. A199 p. 10 (tradução nossa).

Proteções adicionais são fornecidas para crianças, prisioneiros e outras populações "vulneráveis", mas os doentes terminais não são identificados como "vulneráveis" e não existem regulamentos específicos para proteger seus interesses. A519 p. 482 (tradução nossa).

O problema é que temos uma lista de populações vulneráveis sem uma definição ou sentido do que é comum nesses grupos. A641 p. S28 (tradução nossa).

Os regulamentos utilizam, mas não definem o termo "vulnerável". Em vez disso, os regulamentos dão exemplos dos tipos de assuntos que são vulneráveis e implicitamente capacitam os IRBs para avaliar a vulnerabilidade de tipos de assuntos não listados. Mesmo quando os regulamentos atuais foram inicialmente propostos após uma análise exaustiva do esquema regulatório então existente, nem o Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) nem a Comissão do Presidente para o Estudo de Problemas Éticos em Medicina e Pesquisa Biomédica e Comportamental Critérios específicos para definir as populações vulneráveis. A519 p. 486 (tradução nossa).

A vulnerabilidade é frequentemente equiparada à involuntária por não distinguir o uso de "vulnerável" no sentido cotidiano do sentido técnico no contexto da pesquisa de sujeitos humanos. [...] Por conseguinte, é inadequado classificar as pessoas como vulneráveis no contexto da pesquisa com seres humanos, sem indicar como estão em risco de incapacidade para dar consentimento informado. A641 p. S28 (tradução nossa).

A vulnerabilidade de um grupo pode não se aplicar a todos os membros individuais desse grupo [...] Portanto, classificar as pessoas no fim da vida como vulneráveis não deve ser equiparado à noção de que cada pessoa no grupo não pode escolher livremente participar da pesquisa clínica. Em vez disso, é útil classificar o que as pessoas são vulneráveis, para que o termo seja útil no contexto da pesquisa clínica. A641 p. S29 (tradução nossa).

Assim, se eles têm direito a qualquer proteção regulatória, ela deve ser encontrada nos regulamentos gerais aplicáveis a todas as populações "vulneráveis. [...] Não está

claro se e em que medida essas regras se aplicam. [...] Por um lado, as disposições regulamentares pertinentes e as publicações oficiais do governo não listam nem discutem os doentes terminais como uma população vulnerável. [...] Além disso, rotular os doentes terminais como vulneráveis seria mais estigmatizar as pessoas que já sofriam muito com a perda de autonomia pessoal e dignidade.(citandos outros estudos) Assim, um IRB poderia, de acordo com os regulamentos federais, concluir que os doentes terminais não eram vulneráveis. A519 p. 492-493 (tradução nossa).

A justiça plenamente compreendida exige que se estabeleça um equilíbrio entre a proteção dos doentes vulneráveis contra a pesada investigação e a sua inclusão numa investigação potencialmente benéfica. A526 p. 24 (tradução nossa).

Embora os grupos vulneráveis possam ser erroneamente incluídos na pesquisa, podem ser prejudicados por políticas (ou práticas) de exclusão geral de estudos clínicos. A526 p. 24 (tradução nossa).

Exatamente quem entre os doentes conta como vulnerável é uma questão de julgamento, e envolve a consideração da suscetibilidade ao dano e da capacidade de fornecer o consentimento livre e esclarecido. A526 p. 34 (tradução nossa).

Subcategoria Therapeutic Misconception: Da análise dos artigos, principalmente sobre a voluntariedade e qualidade do dado informado aos pacientes no processo de consentimento informado surgiu à necessidade de avaliar os artigos quanto às argumentações sobre “therapeutic misconception”. Nove artigos trouxeram esse conceito à tona para debate. Assim se faz necessário conceituá-lo.

Therapeutic misconception “existe quando os indivíduos não entendem que o objetivo definidor da pesquisa clínica é produzir conhecimento generalizável, independentemente de os sujeitos incluídos no estudo poderem potencialmente se beneficiar da intervenção em estudo ou de outros aspectos do ensaio clínico”(HENDERSON et al., 2007).

Sendo assim, tivemos 07 artigos que reforçam a importância de se avaliar a ocorrência de *therapeutic misconception* no processo de consentimento informado. O equívoco na compreensão da informação pelo paciente pode acarretar danos a sua voluntariedade e a até mesmo a sua psique, onde a esperança e crença em algo não real ocasionaria uma desilusão.

A ocorrência de tal evento ainda não é bem elucidada. Podemos observar “*therapeutic misconception*” quando as informações fornecidas aos pacientes não foram elucidadas e mesmo quando tal fato ocorre, por outros motivos, a compreensão ainda é equivocada.

Os autores que apontam a ocorrência do equívoco julgam que o peso da própria doença terminal pode contribuir para este equívoco ou ainda afirmam que a própria redação do termo de consentimento livre esclarecido contribui de forma a mascarar os riscos ou podem ocorrer por simples imprecisão da terminologia utilizada.

Concordo com os autores na argumentação de que pacientes sem possibilidades de cura que sentem algum sintoma extenuante ou ainda acabaram de receber o diagnóstico terminal lidam com as informações recebidas de forma diferente, quase como um filtro seletivo e muitas vezes não é capaz, naquele momento, de receber e sintetizar todas as informações referentes à pesquisa clínica ofertada, selecionando assim somente a informação que lhe convém entender.

O consentimento informado pode ser comprometido, na medida em que os participantes não conseguem entender ou apreciar o projeto científico desta pesquisa (e como ele difere do atendimento médico personalizado), ou que eles superestimam a probabilidade ou magnitude do benefício médico que podem receber. A80 p. 619 (tradução nossa).

Muitos pacientes envolvidos em estudos de fase I e II percebem a informação do médico como uma possível chance de cura, não importa quão clara e unívoca a informação do médico é sobre o propósito do experimento. Estes pacientes se agarram à vida. Sua esperança é direcionada para uma cura que é claramente incompatível com o objetivo do protocolo. A116 p. 58 (tradução nossa).

Em ensaios clínicos, estes pacientes podem interpretar mal a intenção da pesquisa ou, em alguns casos, escolher compreender os aspectos da pesquisa que mais os beneficiam psicologicamente. Eles também podem entender mal a possibilidade de randomização para placebo ou para nenhum tratamento. Apesar das medidas de cuidados paliativos, esses pacientes também podem apresentar sintomas físicos ou desconforto, e seu desejo de aliviar esses sintomas pode ser grande. A199 p. 9 (tradução nossa).

Uma preocupação ética comum em relação aos ensaios de oncologia de fase I é que os pacientes que participam não entendem o propósito dos ensaios e não dispõem das informações necessárias para tomar uma decisão informada (citando outros estudos). A alegação implícita é que se os pacientes fossem racionais e realmente tivessem compreendido o propósito dos estudos de fase I e os riscos, benefícios limitados e suas alternativas, a maioria não iria participar. Há uma preocupação de que os pacientes que participam em estudos de oncologia fase I têm um equívoco terapêutico (citando outros estudos). A466 p. 4479 (tradução nossa).

Médicos e outros que informam esses tipos de pacientes enfrentam um dilema ético genuíno: por um lado, muitas vezes é importante dar esperança aos pacientes, mas por outro lado, isso muitas vezes pode levar a equívocos sobre o estudo. Avaliando o formulário de consentimento do paciente para um dos ensaios, encontramos formulações como: Nós não sabemos se você estará entre aqueles que se beneficiarão deste tratamento [...] e para os pacientes que respondem positivamente no final do ensaio, a continuação do tratamento será discutida caso a caso. A477 p. 3141 (tradução nossa).

Em parte como resultado de seu desespero, sujeitos de pesquisa com doenças terminais, muitas vezes, não conseguem entender completamente que eles estão participando de pesquisas que pode não ser destinado principalmente para seu benefício. A519 p. 503-504 (tradução nossa).

Sempre que o consentimento de um paciente é procurado, o pesquisador deve estar atento ao que Appelbaum et al. (1987) referem-se como o "therapeutical

misconception." Isto é, a paciente tende a interpretar sistematicamente aspectos da pesquisa feita para fins científicos apenas como sendo feito para seu benefício. A526 p. 25 (tradução nossa).

Somente 01 artigo foi contra ao argumento da existência do “*therapeutical misconception*” (A236) o mesmo argumenta que outros tipos de interação podem ocorrer sem que necessariamente seja caracterizado como o mesmo. Particularmente parece válida a argumentação que os pacientes podem simplesmente aceitar participar de pesquisa clínica fase I por quererem acreditar que mesmo na baixa probabilidade de ocorrência de benefício, este irá acontecer como ele, porém não podemos jamais deixar de investigar ou ter a certeza da não ocorrência do engano e que a crença no benefício seja por esperança ou até mesmo por negação do diagnóstico, mas que jamais seja por um equívoco das informações.

Os estudos de Fase I não são projetados ou pretendem produzir benefício. No entanto, o que interessa aos pacientes não é a intenção terapêutica dos estudos de fase I, mas sim a probabilidade de se beneficiar deles. É perfeitamente razoável que os investigadores projetem e pretendam estudos de fase I principalmente para determinar a toxicidade e os pacientes se matriculem por causa de uma chance de benefício sem que haja qualquer mal-entendido. Cada grupo pode ter seus próprios propósitos, mas não estar em conflito uns com os outros e pode de fato ser complementar. A236 p. 1080 (tradução nossa).

Assim, a incapacidade dos pacientes de declarar o propósito de um estudo de fase I como um ensaio de determinação da dose provavelmente reflete que os pacientes se preocupam mais com a probabilidade de receber benefício, os riscos e requisitos do estudo do que com a metodologia científica ou com a intenção do pesquisador Na realização do estudo. Esta interpretação é corroborada por dados que mostram que 84% dos participantes relataram que leram o consentimento cuidadosamente, 73% consideraram-no uma importante fonte de informação, mas apenas 37% consideraram a forma de consentimento importante para sua decisão de participar do estudo de fase I. A236 p. 1080 (tradução nossa).

Outro artigo propõe que dificilmente ocorrerá o “*therapeutical misconception*” em pesquisa clínica de Fase 0 já que o método deste auxilia na desvinculação de propósitos terapêuticos, porém pela especificidade do estudo, mais dados devem ser avaliados para melhores conclusões.

A probabilidade de sujeitos participantes de estudos de fase 0 vivenciarem “*Therapeutical misconception*” parece ser menor do que os participantes de fase I, devido à experiência de investigação ser mais curta e menos intensa, diferenciando do tratamento proposto. A581 p. 3694 (tradução nossa).

Seja qual for a fase de pressão que os sujeitos sentem ao se inscrever, os sujeitos da fase 0 devem experimentar menos ainda. Dada a natureza inerentemente não benéfica dos ensaios de oncologia de fase 0, tanto os pacientes com câncer terminal quanto os médicos devem ser menos suscetíveis ao equívoco terapêutico. A581 p. 3694 (tradução nossa).

Cenário 4 – Conflitos

Neste cenário encontramos as discussões relacionadas aos conflitos de interesse, conflito de papéis e falha a aplicação do conceito de equipolência clínica.

Categoria Conflito de papéis:

Três artigos retratam situações referentes ao conflito de papéis vivenciado pela equipe de pesquisa clínica, essa situação pode ser caracterizada como potencializadora do paternalismo. A problematização envolve incertezas pelos membros da equipe sobre se o que está estabelecido no protocolo é o que realmente é o melhor para o sujeito, como por exemplo, a incerteza sobre se realmente um braço ou outro da pesquisa é o mais eficiente, ou se voluntariar à pesquisa é melhor do que optar um por tratamento padrão naquele momento. Assim pode acontecer uma tendência para a opção do que a equipe julga a melhor para o sujeito, infringindo o princípio do respeito à autonomia, ou seja, o princípio da beneficência superou a autonomia do sujeito, caracterizando uma situação clara de paternalismo (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

Se tratando das fases iniciais do desenvolvimento de novos medicamentos, fase 0 e 1, as consequências em suprimir a autonomia do sujeito e incluí-lo no estudo com base na opinião de membros da equipe, podem ser ainda mais graves, já que para esses protocolos o benefício terapêutico é questionável. Já os protocolos de fase II e III como detêm mais informações sobre o efeito terapêutico do produto teste, são mais suscetíveis de influenciar a participação com base no argumento da efetividade.

Há ainda a situação de quando um profissional de pesquisa utiliza a sua opinião, além da científica, sobre o julgamento de um estudo clínico ser superior ao outro ou superior ao tratamento padrão existente, e equivocadamente induz sujeitos a compactuarem da sua mesma opinião. Nesse caso, o médico recrutador de candidatos ao protocolo, realiza com atitudes inadequadas a sua função.

É comum na investigação terapêutica o médico utilizar o duplo papel de agente de cura (no sentido mais amplo) e investigador, adicionando o que já são muitas vezes, circunstâncias moralmente complexas. A371 p.S55 (tradução nossa).

Essa mesma tensão e conflito tem sido notada na profissão de enfermagem quando os enfermeiros de atenção primária e pesquisa (algumas vezes a mesma pessoa em um processo duplo de papéis) podem lutar para equilibrar os papéis entre clínico e pesquisador. A371 p. S55 (tradução nossa).

Assim, uma avaliação da tomada de decisão de pacientes terminais enfraquece a capacidade do consentimento informado como doutrina legítima para pesquisa. Na medida em que pacientes-sujeitos tendem a não analisar os riscos de pesquisa e presumir que médico-investigadores estão sempre agindo segundo seus melhores interesses, o consentimento informado é uma ficção. A519 p. 505 (tradução nossa).

Em ensaios de fase 0, no entanto, os investigadores não estão a ajudar os indivíduos; Em vez disso, os sujeitos estão ajudando os pesquisadores a responder a uma pergunta científica. Tomar medidas para enfatizar esse aspecto da relação investigador-sujeito pode ajudar a reduzir mal-entendidos e mitigar o efeito de qualquer vulnerabilidade por parte dos sujeitos. A581 p. 3695 (tradução nossa).

Categoria Equipolência Clínica:

O conceito de equipolência clínica definido por Freedman (1987) retrata o grau de incerteza de uma pesquisa, tendo em vista a existência de uma questão que espera ser respondida, como por exemplo, qual o braço do estudo demonstra maior efetividade. Esta inquietação natural e que estimula cada vez mais estudos não deve ser confundida com a incerteza de um tratamento experimental ser superior ao tratamento padrão, como pode ocorrer em caso de conflito de papéis (FREEDMAN, 1987).

Notamos a preocupação com a falha na aplicação do conceito de equipolência clínica nos trechos dos 03 artigos abaixo:

Entretanto, a intenção terapêutica dos médicos pesquisadores ao inscreverem pacientes nos ensaios de fase I deve ser distinguida da questão de se a própria pesquisa tem um objetivo terapêutico. Estes estudos visam avaliar a segurança e os parâmetros de determinação da dose de acordo com um protocolo científico; Eles não são projetados para fornecer ou otimizar o benefício médico personalizado para pacientes específicos. A80 p. 618 (tradução nossa).

Argumentamos que as intervenções do estudo com intenção terapêutica devem passar no teste de equilíbrio clínico (um cálculo risco-benefício). Em outras palavras, no início do estudo, deve haver um estado de verdadeira incerteza na comunidade de profissionais especializados em relação ao tratamento preferido. A526 p. 26 (tradução nossa).

Freedman argumentou que o uso de um tratamento experimental é eticamente admissível se existir um estado de equipolência clínica (Freedman, 1987). A equipolência clínica requer que os méritos do tratamento experimental seja pesado em relação a outros tratamentos disponíveis. A526 p. 30 (tradução nossa).

A falha na aplicação deste conceito pode levar a problemas éticos muito parecidos com os problemas encontrados na categoria conflito de papéis. Imputar um caráter terapêutico em pesquisas, principalmente em fases iniciais como o fase I, pode ajudar na ocorrência de equívocos por parte do paciente, coerção ou paternalismo.

Categoria Conflito de interesse:

Somente 04 artigos demonstraram a argumentação inerente ao conflito de interesse. Estes confirmam a existência deste, entretanto apenas um dos artigos debate mais profundamente a questão (A519).

Acreditamos que o conflito de interesse na prática de pesquisas clínicas ainda é um assunto delicado de se aprofundar, principalmente quando relacionamos às pesquisas investigacionais com terapias na etapa do fim de vida. A maioria das pessoas não quer associar seus nomes e sua reputação social às ações as quais as regras de lealdade entre o profissional de saúde e paciente estão em risco devido a interesses pessoais do profissional, principalmente quando estes são de cunho financeiro. Certamente, angariar vantagens financeiras à custa de um relacionamento com pacientes sem possibilidades de cura é uma conduta ética reprovável pela sociedade.

Pesquisas realizadas em meio a conflito de interesses são problemáticas. Grandes centros de pesquisa clínica dependem de financiamento privado e governamental para desenvolver sua rotina diária e seus próprios estudos. Ou ainda estes próprios financiadores podem ser o agente indutor de conflito de interesse, coibindo a conduta médica afim de regular gastos e custos ou ainda com incentivos para determinadas práticas.

Os comitês de ética devem sempre estar atentos à ocorrência velada de tal, protegendo assim os potenciais sujeitos de pesquisa.

A decisão de envolver os doentes num ensaio clínico, e, em seguida, a avaliação e difusão dos resultados de tal experiência, não são independentes das lutas de mais poder e recursos; [...] A14 p. 224 (tradução nossa).

As principais instituições de pesquisa e ensino tendem a desenvolver pesquisas clínicas amparadas sob um valoroso sistema ético. Em tais centros, as recompensas profissionais (reconhecimento por pares, avanço profissional, postos de trabalho, acesso a estudantes, controle de recursos materiais) dependem principalmente das conquistas do investigador de pesquisa básica ou clínica, e o sistema de valores locais exerce fortes pressões sobre seus membros para desenvolver relações estreitas com o laboratório, realizar pesquisas pré clínicas e clínicas e matricular o maior número possível de pacientes em ensaios clínicos. (citando outros artigos). A14 p. 211 (tradução nossa).

Os críticos também argumentam que os pesquisadores podem não fornecer uma divulgação adequada porque eles próprios superestimam os benefícios potenciais dos estudos de oncologia de fase I por 3 vezes. (citando outros estudos). Essas estimativas exageradas podem representar a ignorância, em si mesmo, uma descoberta assustadora, dado que os médicos neste estudo foram aqueles que convidavam pacientes a participar. A236 p. 1078(tradução nossa).

Os estudos que avaliaram o processo de consentimento encontraram dados importantes que podemos associar ao conflito de interesse. No artigo A289, 62% dos processos de

consentimento avaliados os pesquisadores que os conduziram utilizaram um discurso onde a logística do estudo (numero de consultas, quantitativo de procedimentos e outros) foram minimizada, 51% tinham um discurso de sugestão altruísta e 43% utilizavam falas positivas para descrever o estudo. Embora este artigo tenha alguns problemas em seu método (número reduzido de investigadores, portanto o mesmo investigador conduziu vários processos de consentimento podendo atribuir viés a amostra) este reflete uma prática comum.

Muitos centros de pesquisa tem o modelo financeiro baseado na produtividade, estimulando assim os investigadores a um grande número de inclusão. Não só a este fato podemos atribuir esse tipo de conduta. O investigador pode realmente achar que o “tratamento” da pesquisa é o melhor para seu paciente e tentar através de seu discurso no processo de consentimento transmitir mesmo que inconscientemente esta crença.

A alta frequência de persuasão é preocupante, uma vez que a maioria dos médicos que conduzem fase I oncologia pediátrica relataram que eles não tentam influenciar a decisão de se inscrever. A289 p. 3234 (tradução nossa).

Além disso, tremendas recompensas financeiras e profissionais para descobrir novos tratamentos e publicar os resultados fornecem um forte incentivo para que os pesquisadores dobrem ou quebrem as regras. Como resultado, o doente em fase terminal que considera participar como sujeito de pesquisa é altamente vulnerável à coerção e influência indevida. A519 p. 496 (tradução nossa).

A pesquisa biomédica já não é um esforço científico puro. É uma indústria enorme com bilhões de dólares de ativos e dezenas ou centenas de milhares de participantes. [...] Os requisitos éticos da pesquisa ameaçam impedir suas aspirações pessoais ou cortar lucros da indústria de pesquisa. A519 p. 505 (tradução nossa).

Em suma, há um conflito de interesses, e quanto maior o potencial de recompensa em termos de prestígio e dinheiro, maior o potencial de abuso de pesquisa. A519 p.505 (tradução nossa).

Outra crítica é quanto ao modelo de avaliação ética de alguns países como os Estados Unidos, na realidade a crítica se dá quanto à possibilidade de Comitês de Ética independentes e comerciais. Tal prática pode comprometer ainda mais a segurança dos pacientes já que este pode favorecer as aprovações “comerciais” ou de favorecimento a um determinado pesquisador ou indústria.

Os conflitos de interesse financeiros são agravados pela existência de IRBs para fins lucrativos. Atualmente, apenas dois a três por cento dos IRBs são comerciais, mas a porcentagem está aumentando. [...] Além disso, alguns pesquisadores cujos experimentos são rejeitados como cientificamente inadequados ou antiéticos por um IRB irão contratar um IRB comercial para rever e aprovar a pesquisa. A519 p.505 e 506 (tradução nossa).

Os IRBs estão sob pressão de suas instituições para aprovar protocolos de pesquisa, porque essas instituições dependem das receitas da pesquisa para sua existência e,

portanto, os pesquisadores são penalizados na medida em que a pesquisa é retardada pelos esforços para cumprir obrigações éticas e regulamentares. A519 p. 506 (tradução nossa).

A proposta de Beauchamp e Childress constitui uma ferramenta adequada para tomada de decisão no campo das práticas biomédicas com os quatro princípios éticos *prima facie* como modelos aplicável a cada situação concreta, incluindo pesquisas clínicas com intervenção medicamentosa com pacientes doentes e sem possibilidades curativas atuais.

Os quatro princípios fundamentam eticamente a tomada de decisões vivenciadas na prática de profissionais de pesquisas clínicas, cujo eixo central baseia-se em conciliar o avanço da ciência e o desenvolvimento de produtos investigacionais para o atendimento das necessidades do coletivo, simultaneamente à proteção à minoria representada por cada indivíduo participante das pesquisas.

Dessa forma, ao abordarmos pesquisas clínicas com sujeitos sem possibilidade de cura atual, foram identificados os quatro cenários formado por contínuos questionamentos e a ponderação dos princípios como forma de respostas moralmente justificáveis.

No primeiro cenário, a justificação para realização de estudos clínicos com doentes fora de possibilidades curativas consistiu na argumentação do benefício individual de cada participante e posteriormente do coletivo.

A existência de um benefício individual pode ser discutível, dependendo da fase que a pesquisa está sendo desenvolvida. Por um lado temos o que o protocolo propõe como avaliação de indicadores de resposta objetiva, por outro a subjetividade exemplificada pelo julgamento do voluntário sobre seu próprio benefício individual no relato da melhora dos sintomas, do quadro psicológico emocional e da sua qualidade de vida. Beneficências não mensuráveis quantitativamente, mas que agregam valor relevante e influente para a tomada de decisão.

Os profissionais atuantes em pesquisas clínicas ao procurarem executar suas ações com medidas positivas que proporcione o bem estar do outro cumpre com o princípio da beneficência.

Em aspectos gerais e em todas as fases da pesquisa, agir em benefício do participante do estudo coincidindo com o que o mesmo considera benéfico para si, constitui um ato moralmente obrigatório, entretanto, especificamente as fases iniciais que não comprovam benefício terapêutico direto, pelo menos em primeiro momento, transforma a beneficência em ideal.

Em contraponto, a utilização de medicações, sobre as quais ainda temos poucas informações do comportamento nos seres humanos e que muitas vezes vão ser administradas pela primeira vez nestes nos pacientes fora de possibilidade de cura. Assim o profissional se depara com os riscos inerentes do uso dessas medicações e o benefício (direto ou indireto) do seu paciente.

Os princípios de Beauchamp e Childress ponderados para cada situação concreta, auxiliam os profissionais e também os comitês de ética. Essa reflexão é executada a cada convite de participação ao sujeito ou ainda a cada solicitação de avaliação de pesquisa clínica.

Neste cenário a aplicação dos princípios de beneficência e não-maleficência ajudam a responder as inquietações procedentes a fazer ou não pesquisa clínica em pacientes sem possibilidades de cura.

A avaliação e condução reporta-se á obrigação de que não causar danos, dor ou sofrimento e ainda produzir ações benéficas não necessariamente aqui revertidas em benefício terapêutico concreto, mas garantir as ações benéficas ao minimizar os potenciais danos, respeitando prioritariamente a autonomia destes pacientes.

No segundo cenário a autonomia está expressa nas motivações dos pacientes em participar de pesquisa clínica. Os estudos de motivação auxiliam no entendimento da expressão autônoma do voluntário e também nas situação de vulnerabilidade que estes possam ser expostos.

O princípio de respeito à autonomia de Beauchamp e Childress tem suas influencia em Immanuel Kant e John Stuart Mill e a junção desses ideais promove um princípio, o qual as pessoas devem ter respeitadas e fortalecidas as suas opiniões e convicções, sem interferência dos envolvidos no processo, assim como devem ser tratadas como fins e não como meios (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

Beauchamp e Childress² ainda ressaltam que o princípio de respeito à autonomia perpassa pela obrigação dos profissionais em fornecer as devidas informações para subsidiar a tomada de decisão autônoma desse sujeito, esclarecendo e assegurando a voluntariedade deste. O que remota as noções kantianas de que devemos encorajar as pessoas a serem agentes de seus caminhos.

O mesmo princípio se aplica ao terceiro cenário pelo qual encontramos as preocupações da equipe que assiste esse sujeito em pesquisa no que diz respeito à

²Ibid. p. 143

voluntariedade, vulnerabilidade e “*Therapeutic Misconception*”, particularidades as quais caracterizam falha na aplicação deste princípio.

Como já apresentado anteriormente o conceito de *Therapeutic Misconception* pode nos levar a conclusão de que houve uma falha no aporte de informações fornecidas ao paciente, mas não se limita exclusivamente a isto. Como vimos nos resultados apresentados, por algum motivo não elucidado o paciente, embora tenha tido acesso as informações corretas sobre o fato a ser julgado, interpreta essa informação de seu jeito, atendendo assim a uma demanda própria de compreensão dos dados recebidos.

Uma hipótese explicativa surge a partir de um dos pontos de vulnerabilidade que o paciente sem possibilidade de cura tem como diferença dos outros sujeitos de pesquisa clínica. O próprio impacto da doença avançada, a não possibilidade de cura, a certeza de uma morte próxima e a possível negação desta fazem com que o mesmo transforme a informação recebida de forma a satisfazer o seu desejo intimido de lutar ou até mesmo fugir da falta de tratamentos curativos.

Beauchamp e Childress³ mencionam que influências controladoras, manipuladoras ou coercitivas podem induzir a anuência em sujeitos debilitados aproveitando-se de seu desespero, ansiedade e emoções. Situações vivenciadas ao extremo pela maior parte dos pacientes sem possibilidades de cura.

A discussão de voluntariedade levantou os problemas com o processo de consentimento o que leva novamente ao princípio de respeito à autonomia. Beauchamp e Childress⁴ referem-se ao “paradigma básico da autonomia na saúde que é o consentimento informado e expresso” e apresenta ao longo do capítulo 3 de sua obra a justificação de que a “principal função do consentimento informado é possibilitar e proteger a escolha autônoma”.

Para a discussão do quarto cenário Beauchamp e Childress expõem as principais questões relacionadas à relação pesquisador-paciente/participante de pesquisa que precisam ser consideradas para uma boa avaliação da eticidade da pesquisa. Neste, os autores tratam do relacionamento entre o profissional e o paciente perpassando pelos problemas como o conflito de interesse e o conflito de papéis, analisados por eles como o duplo papel médico-investigador.

As discussões de conflito de interesse reforça as afirmações de Beauchamp e Childress que sobre o surgimento quando a obrigação profissional como pesquisador ou interesse

³ op. cit p.192

⁴ Ibid. p.146

próprio entra em discordância com a obrigação para com o paciente, comprometendo assim a imparcialidade deste.⁵

Assim como no conflito de interesse, o conflito de papéis questiona a obrigação profissional das atribuições do médico pesquisador e do médico assistencial. Enquanto o primeiro está focado em incluir o voluntário e conduzi-lo de acordo com o protocolo, o segundo foca-se nas necessidades do paciente num relacionamento muito mais próximo e baseado em decisões compartilhadas. Por isso, recomenda-se que o médico assistencial não seja o médico pesquisador responsável pela pesquisa, uma vez que a mesma pessoa assuma essas duas funções, pode acarretar prováveis problemas na condução do processo de consentimento informado, retornando as ponderações quanto à autonomia.

Por último, abordaremos o princípio da justiça como perpassando nos quatro cenários. Para Beauchamp e Childress este princípio equivale à distribuição equitativa dos direitos aos bens e serviços de saúde entre todos os cidadãos, uma visão utópica diante de uma sociedade desigual na qual vivemos.

Todas as questões éticas apontadas que expressam equilíbrio na relação risco e benefício, motivações e orientações adequadas para a participação, e deontologia profissional, se praticadas levarão a uma bem sucedida inclusão e condução do voluntário durante todas as atividades da pesquisa.

A justiça por Beauchamp e Childress expõe uma complexidade que dificulta o seu cumprimento. Diante de um protocolo e a oportunidade de todos os sujeitos com o mesmo perfil, fatores como a localização dos centros de pesquisa, número de quantitativo de sujeitos pré-estabelecido e critérios de inclusão não permitem igualdade de acesso e são limitantes para cumprir com a equidade.

A pesquisa clínica por si só oferece condições igualitárias entre sujeitos que possuem o mesmo perfil patológico, após estes serem inseridos no mesmo protocolo, uma vez que obedece a critérios de harmonização, entretanto, sua prática não é compatível e nem aplicável a todos os sujeitos existentes.

Somente nos casos em que o produto investigacional cumpra todas as fases de pesquisa de forma bem sucedida e então o medicamento passe a ser comercializado e disponibilizado a todos os cidadãos, é que poderíamos iniciar uma discussão de como cumprir com este princípio.

⁵ Ibid. p.479

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estudo demonstrou de forma aprofundada, os aspectos éticos relativos à pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades de cura disponíveis em literatura científica. Apesar de ter sido possível conhecer os principais intercursos vivenciados pelos profissionais de pesquisa clínica e os voluntários, apontamos algumas impasses.

Algumas dificuldades conceituais relativas ao sujeito sem possibilidade de cura podem ser mencionadas. Não foi encontrado um padrão de identificação destes. Os autores utilizaram diversos termos ou conceitos para identificar esse paciente, como paciente em fim de vida ou paciente terminal os quais podem ter conceituação diferente, apesar de convergirem para a mesma definição - falta de possibilidade de cura dos pacientes ou voluntários.

Outro fato observado foi a ausência de um perfil epidemiológico destes sujeitos. Apenas os 02 artigos que realizaram entrevistas com os pacientes ou profissionais descreveram esse perfil, entretanto os dados apresentados eram insuficientes para determinarmos considerações relevantes. Ainda mais, os artigos eram estrangeiros e não tratava de países em desenvolvimento, onde o perfil do paciente é diferente dadas as dificuldades socioeconômicas apresentadas e certa precariedade da situação de saúde que vivenciam.

Foi identificada uma ênfase nas questões éticas relacionadas aos pacientes sem possibilidades de cura voltada aos estudos de fase mais iniciais de desenvolvimento (fase I ou 0), tendo uma ausência de artigos de discussão de ética em fases mais tardias (fase II, III e IV). Tendo em vista que em cada fase da pesquisa, o objetivo da investigação modifica, assim como o desenho do protocolo, tempo de evolução, quantidade de voluntários incluídos, informações mais consistentes sobre o produto investigacional, os questionamentos éticos serão diferenciados de acordo com cada fase. Por este motivo, não foi possível conhecer os aspectos de eticidade presentes a partir da fase II.

Configura um quadro predominante, a inquietude em cumprir com o princípio de respeito à autonomia, demonstrando uma prática de pesquisa clínica em aplicar de forma generalizada o respeito à autonomia do sujeito como resolução de possíveis conflitos com esta justificação ética, principalmente quando era abordada a característica do benefício terapêutico. Ressaltamos, que os outros 3 princípios – beneficência, não-maleficência e justiça - compõem critérios mínimos para garantir a eticidade das pesquisas e a segurança dos sujeitos e portanto, devem ser utilizados na fundamentação da resolução dessas questões.

O debate quanto à vulnerabilidade desses sujeitos de pesquisa, ainda é controverso, não havendo uma unanimidade em sua definição. Existe uma tendência em admitir um grau de

vulnerabilidade destes, entretanto não se tem exposto a que tipo de vulnerabilidade este sujeito deve ser protegido. Sugere de forma limitada uma vulnerabilidade resultantes da manipulação e do conflito de interesse.

O quantitativo de artigos que foram revistos segundo a metodologia da revisão integrativa foi pequeno em relação à totalidade encontrada inicialmente e talvez por este motivo os artigos incluídos citavam uns aos outros ou ainda citavam estudos, que devido a este método, não compuseram o conjunto de estudos originais retornados com a chave de busca utilizada. Enfatizando o pequeno número de produção científica com este enfoque, assim como retrata a raridade da temática relacionada aos fatores motivadores que influenciam na decisão dos sujeitos em participar de pesquisas clínicas nesta fase em que não há possibilidade de cura. As pesquisas apresentadas sobre motivação utilizaram uma metodologia de entrevista ou questionários com perguntas e respostas padronizadas. Essa técnica apresenta como crítica o risco de “engessamento” nas respostas dos entrevistados, o que não permite que os pesquisados possam apresentar livremente todas as suas motivações, e nos leva a questionar o grau de liberdade de expressão dos mesmos, podendo assim gerar viés no estudo.

Ao analisar todos os fatos expostos um questionamento surge quanto à ausência de estudos fase III. Os dados apresentados pela revisão nos sugere que a preocupação ética com os pacientes sem possibilidade de cura existe somente para estudos onde a relação risco versus benefício é mais crítica. A inquietação permanece sobre se o paciente sem possibilidade de cura não é identificado corretamente ou se são iguais aos pacientes com potencial curativo.

Quando aumenta a possibilidade de benefício direto o sujeito sem possibilidade de cura deixa de estar em estado vulnerável? Mas o mesmo ainda continua a sofrer a pressão de ter uma limitante estratégia de controle da doença e ainda continua a “lidar” com a proximidade de sua morte.

Não podemos esquecer que todo o panorama discutido foi de uma realidade social de países desenvolvidos, portanto ainda precisamos refletir não somente sobre o estado de vulnerabilidade, mas todos os aspectos éticos existentes neste cenário, apresentado pelos pacientes em países em desenvolvimento, que convivem com as dificuldades de encontrar recursos para seu tratamento.

Concluimos, portanto, com a necessidades de estudos futuros traçarem o perfil deste sujeito sem possibilidades de cura inseridos em pesquisa clínica no Brasil, bem como estudos sobre a motivação destes pacientes na participação de pesquisas clínicas.

REFERÊNCIAS

ABERNETHY, A. P. et al. Ethical conduct of palliative care research: enhancing communication between investigators and institutional review boards. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 48, n. 6, p. 1211-1221, 2014.

ALVES, F. V. G. **Modelo de negócios para Unidade de Pesquisa Clínica em Estudos de Fase I em Oncologia no INCA**. 2013. 168 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)-Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Pesquisa clínica**: Anvisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>>. Acesso em: 29 maio. 2017a.

_____. **Medicamentos**: pesquisa clínica. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 14 jun. 2017b.

_____. **Medicamentos**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 36, de 27 de junho de 2012. Altera a RDC no 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências, 2012.

_____. **Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico**. Brasília: ANVISA, 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Manual+para+Submiss%C3%A3o+de+Dossi%C3%Aa+de+Desenvolvimento+Cl%C3%ADnico+de+Medicamento+%28DDCM%29+e+Dossi%C3%Aa+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico+-+2a+edi%C3%A7%C3%A3o/29e9c5b1-2942-4bb9-a4dd>>. Acesso em: 29 maio. 2017.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. Lisboa: Edições 70, 1994.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Princípios de ética biomédica**. Rio de Janeiro: Edições Loyola, 2002.

BEECHER, H. K. Ethics and clinical research. 1966. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 4, p. 367, 2001.

BRASIL. Resolução 466/2012/CNS/MS/CONEP. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, 2012, p. 59.

CASTILHO, E. A.; KALIL, J. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 4, p. 344-347, 2005.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). **International ethical guidelines for health-related research involving humans**. Geneva: CIOMS, 2016.

CLINICALTRIALS.GOV. **US National Institute of Health**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 4 maio. 2016a.

CLINICALTRIALS.GOV. **Glossary of common site terms**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>>. Acesso em: 4 maio. 2016b

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). Resolução CNS n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 4 abr. 2015.

COÊLHO, A. F. V. C. M. B.; COSTA, A. K. G.; LIMA, M. DA G. Da ética principialista para a bioética de intervenção: sua utilização na área da saúde. **Tempus - Actas de Saúde Coletiva**, v. 7, n. 4, p. 239-253, 2013.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CREMESP). **Cuidado paliativo**. São Paulo: CREMESP, 2008.

COSTA, S. O desafio da ética em pesquisa e da bioética. In: DINIZ, D. et al. (Ed.). **Ética em pesquisa temas globais**. São Paulo: Letras Livres, 2008. p. 25-52.

CRISTINA, D.; COSAC, S. Autonomia, consentimento e vulnerabilidade do participante de pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 25, n. 1, p. 19-27, 2017.

DENK NETO, R. **Primum non nocere**: uma discussão sobre o princípio da não-maleficência no principialismo. Florianópolis: UFSC, 2014. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/123278/326943.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

EULÁLIO, M. L. O. **Aspectos bioéticos, jurídicos e biotecnológicos da clonagem humana**. São José dos Campos: UNIVAP, 2004. Disponível em: <<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp004544.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

FIGUERÊDO, R. B. S. **O impacto da vulnerabilidade decorrente da deficiência auditiva na manifestação do consentimento informado em casos de experimentação humana**. 2015. Dissertação (Mestrado em Direito das Relações Sociais e Novos Direitos)- Faculdade de Direito, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015. 131 f. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/17258>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). U.S. Department of Health and Human Services. **Guidance for industry, investigators, and reviewers: exploratory IND studies**. Rockville, MD: FDA, 2006. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2016.

FRANCISCONI, C. F.; GOLDIM, J. R. **Problemas de fim de vida**: paciente terminal, morte e morrer. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/bioetica/morteres.htm>>. Acesso em: 4 maio. 2017.

FREEDMAN, B. Equipoise and the ethics of clinical research. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 3, p. 141-145, jul. 1987.

GORDON, E. J.; DAUGHERTY, C. K. "Hitting you over the head": oncologists' disclosure of prognosis to advanced cancer patients. **Bioethics**, v. 17, n. 2, p. 142-168, 2003.

GRANDE, G.; TODD, C. J. Why are trials in palliative care so difficult? **Palliative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 69-74, 2000.

GUTIERREZ, P. L. O que é o paciente terminal? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 2, p. 92-92, jun. 2001.

HENDERSON, G. E. et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 11, p. e324, nov. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044980>>. Acesso em: 25 maio. 2017

HENNEMANN-KRAUSE, L. Ainda que não se possa curar, sempre é possível cuidar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 2, 2012.

KARLBERG, J.; SPEERS, M. **Revisão de estudos clínicos: um guia para o Comitê de Ética**. [S.l: s.n.], 2010.

KIPPER, D. O problema das decisões médicas envolvendo o fim da vida e propostas para nossa realidade. **Revista Bioética**, v. 7, n. 5, 2009.

KOTTOW, M. História da ética em pesquisa com seres humanos. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, v. 2, 2008.

KOVÁCS, M. J. Bioética nas questões da vida e da morte. **Psicologia USP**, v. 14, n. 2, p. 115-167, 2003.

LUNA, F. Elucidating the concept of vulnerability. **The International Journal of Feminist Approaches to Bioethics**, v. 2, n. 1, p. 121-139, 2009.

MARTIN, L. M. Eutanásia e distanásia: iniciação à bioética. **Revista do Conselho Federal de Medicina**, p. 171-192, 1998.

MARTINS, I. O. P. P. M. **A operacionalização dos princípios da bioética no principialismo de Beauchamp e Childress**. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 2013.

MASSO, M. et al. **Ethical research in palliative care: a guide through the human research ethics committee process**. [S.l: s.n], 2004.

MASSUD FILHO, J. **Medicina farmacêutica**. Rio de Janeiro: Artmed, 2016.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MORITZ, R. et al. Terminalidade e cuidados paliativos na unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n4/v20n4a16.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

NUREMBERG, C. **Normas éticas sobre experimentación en seres humanos Nuremberg**. [S.l: s.n],1947.

OLIVEIRA, A. C.; SÁ, L.; SILVA, M. J. P. O posicionamento do enfermeiro frente à autonomia do paciente terminal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 3, p. 286-290, jun. 2007.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Declaração Universal dos Direitos Humanos**. 2012. Disponível em: <www.direitoshumanos.usp.br>. Acesso em: 27 abr. 2016.

PESSINI, L. **Distanásia: até quando prolongar a vida?** São Paulo: Loyola, 2001.

PUCCI, F. C. **Aspectos éticos e jurídicos da pesquisa em seres humanos**. 2009. 82 f. Monografia (Graduação em Direito)- Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009. Disponível em: <<http://www.egov.ufsc.br/portal/sites/default/files/anexos/33749-44006-1-PB.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2016

QUENTAL, C.; SALLES FILHO, S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n. 4, 2006.

QUINTANA, A. M. et al. Sentimentos e percepções da equipe de saúde frente ao paciente terminal. **Paidéia (Ribeirão Preto)**, v. 16, n. 35, p. 415-425, 2006.

QUINTANILHA, A. Ensaio clínico: contextualização abreviada e alguns desafios. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, n. 24, p. 41-44, 2013.

RODRIGUES, I. G. **Cuidados paliativos: análise de conceito**. 2004. 245 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)- Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

ROGERS, W.; BALLANTYNE, A. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. **Reciis**, v. 2, n. 1, 2008.

SCHRAMM, F. R.; PALÁCIOS, M.; REGO, S. O modelo bioético principialista para a análise da moralidade da pesquisa científica envolvendo seres humanos ainda é satisfatório? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 2, p. 361-370, 2008.

SILVA, E. P.; SUDIGURSKY, D. Concepções sobre cuidados paliativos: Revisão bibliográfica. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 21, n. 3, p. 504-508, 2008.

SOUSA, V. D. **Regulação técnica e bioética da participação de seres humanos em ensaios clínicos de bioequivalência**. Brasília: Universidade de Brasília, 2010.

SOUZA, M. T. et al. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Definition of palliative care**. Disponível em: <<http://who.int/cancer/palliative/definition/en/>>. Acesso em: 12 maio. 2016.

_____. **Cancer control knowledge into action: WHO guide for effective programmes palliative care**. 2007. p. 51

ZUCCHETTI, C.; MORRONE, F. B. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Revista HCPA**, v. 32, n. 3, p. 340-347, 2012.

APÊNDICE

APÊNDICE 01 – ARTIGOS NÃO DISPONÍVEIS

| Artigo | Título | Autores | Periódico | Ano |
|--------|---|---|---|------|
| 19 | A challenging case: how should an IRB rule when a protocol calls for using an extremely vulnerable population: the dying? | Agich, G Smith, D Levine, R | Protecting human subjects | 2005 |
| 20 | A comprehensive bioethical code for medical exploitation of humans facing imminent and unavoidable death | Kevorkian, J | Medicine and Law | 1986 |
| 54 | AIDS and the FDA: an ethical case for limiting patient access to new medical therapies. | Shorr, A F | IRB; a review of human subjects research | 1992 |
| 55 | AIDS clinical trials: ethical and design issues. | Schüklenk, U Hogan, Carlton Schuklenk, Udo Hogan, Carlton | Journal international de bioéthique = International journal of bioethics | 1997 |
| 64 | Approaches in handling ethical challenges of cancer treatment and research in Nigeria. | Adejumo, A O | African journal of medicine and medical sciences | 2009 |
| 130 | Conducting research involving palliative patients. | Karim, K | Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987) | 2000 |
| 140 | COX-2 selective NSAIDs and advancing legal issues in palliative care | Fine, P G | Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy | 2003 |
| 204 | Ethical considerations for special classes of subjects | Kim, H.-S. | Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics | 1997 |
| 216 | Ethical Issues in Palliative Care: Considerations | Manima, A | Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy | 2003 |
| 230 | Ethics and the oncologist | Pfeffer, M R | Medicine and Law | 1993 |
| 238 | Ethics versus ethos: current ethical problems in palliative oncology | Nagel, G A | Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis = Revue suisse de medecine Praxis | 1992 |
| 270 | From the empiricism to evidence-based palliative medicine | Rubiales, Á S Del Valle, M L Argüello, M T Flores, L A | Medicina Paliativa | 2003 |
| 430 | Overcoming limitations of clinical research in Palliative Care | Rubiales, Á S Del Valle, M L Hernansanz, S Gómez, L Gutiérrez, C Flores, L A | Medicina Paliativa | 2005 |
| 564 | Tackling the challenges of clinical trials in palliative care | Currow, D C Agar, M R Abernethy, A P | Pharmaceutical Medicine | 2011 |
| 573 | The changing clinical trials scene: the role of the IRB. | Mitchell, S C Steingrub, J | IRB; a review of human subjects research | 1988 |
| 582 | The ethics of phase I pediatric oncology trials. | Ackerman, T F | IRB; a review of human subjects research | 1995 |
| 621 | Towards the development of ethical practices in paediatric clinical trials: the special position of the terminally ill child. | Keough, W J | Journal of law and medicine | 2006 |

APÊNDICE 02 – ARTIGOS EXCLUÍDOS

| Artigo | Título | Autores | Periódico | Ano |
|--------|---|---|--|------|
| 23 | A narrative review of the published ethical debates in palliative care research and an assessment of their adequacy to inform research governance | Duke, Sue Bennett, Helen | Palliative Medicine | 2010 |
| 29 | A randomised controlled trial to assess the effectiveness of a nurse-led palliative care intervention for HIV positive patients on antiretroviral therapy: Recruitment, refusal, randomisation and missing data | Lowther, K Higginson, I J Simms, V Gikaara, N Ahmed, A Ali, Z Afuande, G Kariuki, H Sherr, L Jenkins, R Selman, L Harding, R | BMC Research Notes | 2014 |
| 30 | A relational ethical dialogue with research ethics committees | Larkin, P J De Casterlé, B D Schotsmans, P | Nursing Ethics | 2008 |
| 34 | A statistical solution to an ethical problem | Bross, I D J Schmidt, M L Dao, T L Nemoto, T | Clinical Pharmacology and Therapeutics | 1969 |
| 43 | Access for the terminally ill to experimental medical innovations: A three-pronged threat | Bender, S Flicker, L Rhodes, R | American Journal of Bioethics | 2007 |
| 67 | Are special ethical guidelines needed for palliative care research? | Casarett, D J Karlawish, J H T | Journal of Pain and Symptom Management | 2000 |
| 68 | Assessing decision-making capacity in the setting of palliative care research | Casarett, David J | Journal of Pain and Symptom Management | 2003 |
| 89 | Building up research in palliative care: An historical perspective and a case for the future | Kaasa, S Dale, O | Clinics in Geriatric Medicine | 2005 |
| 91 | Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease? | Gauthier, S Scheltens, P | Alzheimer's and Dementia | 2009 |
| 109 | Clinical realities and moral dilemmas: Contrasting perspectives from academic medicine in Kenya, Tanzania, and America | Good, M.-J.D. Mwaikambo, E Amayo, E Machoki, J M | Daedalus | 1999 |
| 117 | Clinician gate-keeping in clinical research is not ethically defensible: an analysis | Kerith Sharkey, ¹ Julian Savulescu, ² Sanchia Aranda, ^{1,3} Penelope Schofield ^{1,3} , | J Med Ethics | 2010 |
| 133 | Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer | Zafar, S Y Currow, D C Cherny, N Strasser, F Fowler, R Abernethy, A P | The Lancet Oncology | 2012 |
| 134 | Consideration of consent in clinical research | Speck, P | Palliative Medicine | 1996 |

| | | | | |
|-----|---|--|---|------|
| 141 | Critical care research on patients with advance directives or donot-resuscitate status: Ethical challenges for clinician-investigators | Williams M Haywood Jr. C Haywood C | Critical Care Medicine | 2003 |
| 148 | Decision making with patients with advanced cancer. A contribution from clinical ethics | Winkler E; Schildmann J | Onkologe | 2015 |
| 151 | Designing Research With Hospice and Palliative Care Populations | Wohleber, A M McKittrick, D S Davis, S E | American Journal of Hospice and Palliative Medicine | 2012 |
| 159 | Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues | Gauthier, S Leuzy, A Racine, E Rosa-Neto, P | Progress in Neurobiology | 2013 |
| 180 | End of life pediatric research: What about the ethics? | Laudy, D | Journal of Academic Ethics | 2009 |
| 191 | Establishing research in a palliative care clinical setting: Perceived barriers and implemented strategies | Bullen T Maher K Rosenberg J Smith B | Applied Nursing Research | 2014 |
| 193 | Ethical and design issues of Phase I clinical trials in cancer patients | Grunwald H Grünwald H | Cancer Investigation | 2007 |
| 195 | Ethical aspects of palliative care in lung cancer and end stage lung disease | Neerkin, J Riley, J | Chronic Respiratory Disease | 2006 |
| 198 | Ethical challenges in advanced heart failure | Kini, V Kirkpatrick, J N | Current Opinion in Supportive and Palliative Care | 2013 |
| 201 | Ethical conduct of palliative care research: Enhancing communication between investigators and institutional review boards | Abernethy, A P Capell, W H Aziz, N M Ritchie, C Prince-Paul, M Bennett, R E Kutner, J S | Journal of Pain and Symptom Management | 2014 |
| 205 | Ethical considerations in cancer chemotherapy | Freireich, E J | Annual Review of Pharmacology and Toxicology | 1979 |
| 206 | Ethical considerations in end-of-life care and research | Casarett, D | Journal of Palliative Medicine | 2005 |
| 211 | Ethical issues in Alzheimer's disease: an overview. | Leuzy A; Gauthier S | Expert Review of Neurotherapeutics | 2012 |
| 215 | Ethical issues in palliative care research | de Raeve, L | Palliative Medicine | 1994 |
| 220 | Ethical Issues in Research to Improve the Management of Malignant Bowel Obstruction: Challenges and Recommendations | Laneader A Angelos P Ferrell B Kolker A Miner T Padilla G Swaney J Krouse R Casarett D | Journal of Pain and Symptom Management | 2007 |
| 233 | Ethics of clinical trials: Do they help the patient? | Levine, R J | Cancer | 1993 |
| 242 | Evaluating complex interventions in End of Life Care: The MORECare Statement on good practice generated by a synthesis of transparent expert consultations and systematic reviews | Higginson, I J Evans, C J Grande, G Preston, N Morgan, M McCrone, P Lewis, P Fayers, P Harding, R Hotopf, M | BMC Medicine | 2013 |

| | | | | |
|-----|---|--|--|------|
| | | Murray, S A Benalia, H Gysels, M Farquhar, M Todd, C | | |
| 249 | Evidence-based medicine and palliative medicine | Espolio-Desbaillet, Y Beauverd, M | Revue Medicale Suisse | 2008 |
| 257 | Faith (healing), hope and charity at the FDA: the politics of AIDS drug trials. | Annas, George J | Villanova law review | 1989 |
| 258 | FDA's compassion for desperate drug companies. | Annas, G J | The Hastings Center report | 1990 |
| 264 | For purposes of research, palliative care patients should not be considered a vulnerable population | Berry, S R | Clinical Oncology | 2004 |
| 274 | Generating an African Palliative Care Evidence Base: The Context, Need, Challenges, and Strategies | Harding, R Powell, R A Downing, J Connor, S R Mwangi-Powell, F Defilippi, K Cameron, S Garanganga, E Kikule, E Alexander, C | Journal of Pain and Symptom Management | 2008 |
| 286 | Hitting you over the head': Oncologists' disclosure of prognosis to advanced cancer patients | Gordon E Daugherty C | Bioethics | 2003 |
| 292 | Hospice benefits and phase I cancer trials | Byock, I Miles, S H | Annals of Internal Medicine | 2003 |
| 299 | How to involve cancer patients at the end of life as co-researchers. | Wright, David N M Hopkinson, Jane B Corner, Jessica L Foster, Claire L | Palliative medicine | 2006 |
| 301 | Human experimentation in Judaism | Rosner, F | Cancer Investigation | 2000 |
| 312 | Improving the Evidence Base in Palliative Care to Inform Practice and Policy: Thinking Outside the Box | Aoun S; Nekolaichuk C | Journal of Pain and Symptom Management | 2014 |
| 313 | Improving the evidence base in palliative medicine: A moral imperative | Keeley, P W | Journal of Medical Ethics | 2008 |
| 322 | Informed Consent in Palliative Care Clinical Trials: Challenging but Possible | Agar, M Ko, D N Sheehan, C Chapman, M Currow, D C | Journal of Palliative Medicine | 2013 |
| 338 | Key challenges and ways forward in researching the "good death": Qualitative in-depth interview and focus group study | Kendall, M Harris, F Boyd, K Sheikh, A Murray, S A Brown, D Mallinson, I Kearney, N Worth, A | British Medical Journal | 2007 |
| 352 | Living in limbo: Ethics and experience in a conversation about persistent oral lesions. | Flaitz, Catherine M Carlin, Nathan | Texas dental journal | 2013 |
| 370 | Maximizing benefits and minimizing risks in | Daly, B J | Journal of Pain and | 2003 |

| | | | | |
|-----|--|--|---|------|
| | Health Services Research near the end of life | Rosenfeld, K | Symptom Management | |
| 377 | Medical self-defense, prohibited experimental therapies, and payment for organs | Volokh, E | Harvard Law Review | 2007 |
| 381 | Methodological and structural challenges in palliative care research: How have we fared in the last decades? | Kaasa, S Hjermstad, M J Loge, J H | Palliative Medicine | 2006 |
| 392 | Moral justification of phase 1 oncology trials | Dubov, A | Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy | 2014 |
| 406 | NHPCO task force statement on the ethics of hospice participation in research | Casarett, D Ferrell, B Kirschling, J Levetown, M Merriman, M P Ramey, M Silverman, P | Journal of Palliative Medicine | 2001 |
| 414 | Nursing, morality, and emotions: Phase I and phase II clinical trials and patients with cancer | Krishnasamy M | Cancer Nursing | 1999 |
| 417 | Off-trial access to experimental cancer agents for the terminally ill: Balancing the needs of individuals and society | Chahal, M | Journal of Medical Ethics | 2010 |
| 431 | Overcoming recruitment challenges in palliative care clinical trials | LeBlanc, T W Lodato, J E Currow, D C Abernethy, A P | Journal of Oncology Practice | 2013 |
| 432 | Overcoming the challenges of conducting research with people who have advanced heart failure and palliative care needs | Fitzsimons D; Strachan P | European Journal of Cardiovascular Nursing | 2012 |
| 433 | Overcoming the hurdles: Setting up clinical trials in three UK hospices | Dunleavy, L Griggs, A Wiley, G Hughes, M | International Journal of Palliative Nursing | 2011 |
| 450 | Palliative care research protocols: A special case for ethical review? | Stevens T Wilde D Paz S Ahmedzai S Rawson A Wragg D | Palliative Medicine | 2003 |
| 451 | Palliative care research: methodological and ethical challenges. | Dean, R A McClement, S E | International journal of palliative nursing | 2002 |
| 452 | Palliative care research: Trading ethics for an evidence base | Jubb A | Journal of Medical Ethics | 2002 |
| 470 | Pediatric consent: case study analysis using a principles approach. | Azotam, Adaorah N U | Nursing ethics | 2012 |
| 480 | Placebo-controlled trials in palliative care: The argument against | Kirkham, S R Abel, J | Palliative Medicine | 1997 |
| 494 | Promoting an ethic of engagement in pediatric palliative care research | Rahimzadeh, Vasiliki Bartlett, Gillian Longo, Cristina Crimi, Laura Macdonald, Mary Ellen Jabado, Nada Ells, Carolyn | Bmc Palliative Care | 2015 |
| 502 | Qualitative methods in end-of-life research: Recommendations to enhance the protection of human subjects | Koenig, B A Back, A L Crawley, L M | Journal of Pain and Symptom Management | 2003 |

| | | | | |
|-----|---|--|---|------|
| 512 | Reconciling informed consent and do no harm: Ethical challenges in palliative-care research and practice in chronic obstructive pulmonary disease | Gardiner, C Barnes, S Small, N Gott, M Payne, S Seamark, D Halpin, D | Palliative Medicine | 2010 |
| 514 | Recruiting patients into a primary care based study of palliative care: why is it so difficult? | Ewing G Rogers M Barclay S McCabe J Martin A Todd C | Palliative medicine | 2004 |
| 515 | Recruiting Terminally Ill Patients into Non-Therapeutic Oncology Studies: Views of Health Professionals | Kleiderman, E Avard, D Black, L Diaz, Z Rousseau, C Knoppers, B M | BMC Medical Ethics | 2012 |
| 520 | Regulation of drug treatments for HIV and AIDS: a contractarian model of access. | Salbu, Steven R | Yale journal on regulation | 1994 |
| 523 | Research in end-of-life settings: An ethical inquiry | LeBlanc, T W Wheeler, J L Abernethy, A P | Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy | 2010 |
| 540 | Seeking new methodology for palliative care research: Challenging assumptions about studying people who are approaching the end of life | Hopkinson, J B Wright, D N M Corner, J L | Palliative Medicine | 2005 |
| 557 | Support and supervision in palliative care research. | Clark, D Ingleton, C Seymour, J | Palliative medicine | 2000 |
| 565 | Terminal illness and access to phase 1 experimental agents, surgeries and devices: Reviewing the ethical arguments | Schüklenk U; Lowry C | British Medical Bulletin | 2009 |
| 567 | The "Right to Try" Investigational Drugs: Science and Stories in the Access Debate | Dresser, Rebecca | Texas Law Review | 2015 |
| 592 | The International Conference on Malignant Bowel Obstruction: A Meeting of the Minds to Advance Palliative Care Research | Krouse, R S | Journal of Pain and Symptom Management | 2007 |
| 598 | The outlook for medical ethics in the 1990s | Lopes, M R | Acta medica portuguesa | 1994 |
| 604 | The randomized fast-track trial in palliative care: Role, utility and ethics in the evaluation of interventions in palliative care? | Higginson, I J Booth, S | Palliative Medicine | 2011 |
| 612 | The two-faced angel: do phase I clinical trials have a place in modern hospice? | Ross, D S | Penn bioethics journal | 2006 |
| 618 | Thoughts on clinical research in palliative care: On a therapeutic trial of the analgesic effect of the ketamine-morphine combination | Frasca, M Salas, S | Medecine Palliative | 2009 |
| 642 | Vulnerability in palliative care research: Findings from a qualitative study of black Caribbean and white British patients with advanced cancer | Koffman, J Morgan, M Edmonds, P Speck, P Higginson, I J | Journal of Medical Ethics | 2009 |
| 650 | Why are trials in palliative care so difficult? | Grande, G Todd, C J | Palliative Medicine | 2000 |

APÊNDICE 04 – TABELA INTEGRATIVA

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|---|---|--|--|--|
| 5 | [End of life and clinical research in pediatric oncology]. | Refletir sobre a ética em propor incluir em um estudo de fase I crianças cuja vida está comprometida | Determinar em que condições podem ser éticas; | Sugere oferecer cuidado paliativo em conjunto com a pesquisa | Pesquisa descritiva |
| | | | Determinar riscos psicológicos dessa inclusão; | | |
| | | | Desenhar pontos de referência para pais e pesquisadores. | | |
| 14 | “Nothing more to be done”: Palliative care versus experimental therapy in advanced cancer | Estudar a origem da abordagem centrada no ensaio clínico para a terapia de câncer e relacioná-la com o desenvolvimento da quimioterapia | Discutir a profissionalização da quimioterapia nos EUA e na Grã-Bretanha | Discute a influência da cultura e da formação do profissional na condução da doença | Pesquisa exploratória descritiva e comparativa |
| 43 | Access for the terminally ill to experimental medical innovations: A three-pronged threat | Discutir os três danos que a liberação da medicação (off-label) pode ocasionar em fase I - Campanha publicitária; o recurso humano e o mercado. | Não apresenta | Utiliza o utilitarismo para a justificação a favor da pesquisa. | Pesquisa descritiva |
| 80 | Benefit in phase 1 oncology trials: Therapeutic misconception or reasonable treatment option? | Analisar sistematicamente as principais questões relativas ao benefício médico direto na fase I de oncologia | Não apresenta | O autor conclui que a motivação para se inscrever nestes estudos para receber benefícios pessoais não compromete em si o | Pesquisa descritiva e explicativa |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|---|--|---|---|---|
| | | | | consentimento informado. | |
| 116 | Clinical trials in palliative care: an ethical evaluation | Argumentar sobre o dilema entre os objetivos do cuidado paliativo e do ensaio clínico | <p>Argumentar que historicamente ambos vieram de um desconforto moral com a medicina tradicional do final dos anos sessenta.</p> <p>A aparente dicotomia entre o objetivo dos ensaios clínicos e o objetivo dos cuidados paliativos será analisada através da avaliação dos danos que podem ser infligidos através da participação em ensaios clínicos.</p> <p>Em terceiro lugar, será discutido que não há necessariamente um dilema. Para alguns pacientes, a participação em ensaios experimentais pode ser um empreendimento significativo.</p> | <p>A justiça (melhor tratamento para pacientes futuros) e a não-maleficência une os dois objetivos.</p> <p>A pesquisa pode ganhar significado para paciente se esta for parte dos cuidados paliativos sugerindo a oferta do cuidado paliativo concomitantemente a pesquisa clínica.</p> | Pesquisa exploratória com levantamento bibliográfico e descritiva |
| 199 | Ethical Challenges in Conducting Research on Dying Patients and Those at High Risk of Dying | Analisar as questões relevantes para a realização de pesquisas sobre pacientes que estão morrendo e aqueles com alto risco de morrer | Descrever considerações especiais para assegurar que essa investigação é ética. | Sugere o acesso aos Cuidados Paliativos concomitante a pesquisa clínica | Pesquisa exploratória com levantamento bibliográfico e descritiva |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|--|---|--|---|-----------------------------------|
| | | | | | |
| 222 | Ethical issues in the development of new agents | Discutir o processo em que a medicina usa pacientes como sujeitos de pesquisa. | Não apresenta | Sugere a realização de pesquisas com foco em comunicação e avaliação de deficiências no processo de consentimento | Pesquisa descritiva |
| 236 | Ethics of Phase 1 Oncology Studies: Reexamining the Arguments and Data | Análise crítica dos argumentos éticos sobre risco <i>versus</i> benefício e consentimento em fase I. | Não apresenta | O autor ressalta que em relação às questões de voluntariedade o artigo revela que os pacientes com câncer avançado que participam de pesquisa de fase I podem ter um conjunto diferente de valores. | Pesquisa descritiva e explicativa |
| 289 | Hope and persuasion by physicians during informed consent | Descrever as mensagens de esperança e persuasivas transmitidas pelos médicos durante o consentimento informado em fase I. | Examinar se essa comunicação está associada com o médico e os pais nas avaliações da probabilidade de benefício, da força da recomendação do médico para se inscrever, Do controle, e as avaliações dos pais da pressão percebida. | Aponta dados importantes como o fato dos investigadores não mencionarem cura ou prolongamento da vida no processo de consentimento; Ainda ressalta que minoria dos médicos comunicou ao paciente sobre a doença incurável; Demonstra a falta de discussão com o paciente sobre a falta de opções de tratamento ou a oferta da | Pesquisa descritiva |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|--|--|--|---|--|
| | | | | opção dos cuidados paliativo. | |
| 371 | Maximizing benefits and minimizing risks in palliative care research that involves patients near the end of life | Descrever os tipos de metodologias em pesquisa e as implicações éticas | Não apresenta | O artigo lista uma série de apontamentos éticos que o CEP deve ponderar para sua avaliação. | Pesquisa exploratória com levantamento bibliográfico e descritiva |
| 423 | One more chemo or one too many? Defining the limits of treatment and innovation in medical oncology | Aborda o aspecto de como são estabelecidos os limites sobre o tratamento e a inovação terapêutica perto do fim da vida | Não apresenta | Artigo traz como reflexão que historicamente as medidas paliativas eram resumidas a luta de quimioterapia contra a morte; | Pesquisa descritiva |
| 466 | Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research | Avaliar o processo de tomada de decisão de pacientes inseridos em fase I oncológico | <p>Avaliar 4 áreas do processo de tomada de decisão</p> <p>1) como os participantes percebem suas opções e alternativas</p> <p>2) que pressões se sentem ao fazer suas decisões</p> <p>3) como eles entendem o propósito e o risco da pesquisa</p> | <p>Este estudo demonstra que os pacientes que participam de estudos de fase I estão conscientes, mas não consideram seriamente, outras opções além do estudo de fase I e que o conhecimento da maioria das toxicidades não os dissuade de participar.</p> <p>Ressalta que a informação que mais interessa o sujeito é se o produto investigacional pode matar células cancerígenas.</p> <p>Sugere que embora os pacientes participem de pesquisa de fase I na</p> | Pesquisa Exploratória com aplicação de questionário para coleta e análise de dados |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|--|--|--|--|--|
| | | | 4) como eles avaliam os benefícios da pesquisa | esperança de benefício terapêutico, não significa que obtiveram informações insuficientes. | |
| 477 | Phase 1 clinical trials in end-stage cancer: Patient understanding of trial premises and motives for participation | Explorar os problemas éticos relacionados com a informação do paciente e os motivos para a participação em tais ensaios | Não apresenta | Sugere a necessidade de melhoria na informação de prognóstico | Pesquisa descritiva |
| 519 | Regulating research on the terminally ill: a proposal for heightened safeguards. | Propõe e analisa potenciais reformas regulatórias destinadas a proteger melhor os interesses exclusivos de sujeitos de pesquisa em fase terminal | Descrever o sistema regulador federal moderno nos Estados Unidos | (1) Os doentes terminais devem ser classificadas nos regulamentos como uma população vulnerável; (2) Institucionais Review Boards (IRBs) que aprovar pesquisas envolvendo os doentes terminais devem ser obrigados a incluir ou consultar com pelo menos um membro que representaria os interesses dos doentes terminais; | Pesquisa descritiva com análise documental |
| | | | Argumentar sobre a vulnerabilidade dos doentes terminais. | (3) Os investigadores que envolvem o doente terminal como sujeitos devem ser treinados para reconhecer as dificuldades psicológicas que existe no doente terminal; (4) Com algumas exceções, a investigação sobre os doentes terminais devem ser proibidas a menos que se destina a fornecer um benefício terapêutico para os | |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delimitação Metodológica |
|--------|---|--|---------------------|--|---|
| | | | | assuntos; 5) pacientes terminais devem receber avaliações psicológicas antes de participar em estudos de investigação; (6) defensores do Assunto devem estar disponíveis para ajudar os doentes terminais durante o processo de consentimento informado. | |
| | | | | | |
| 526 | Research involving the vulnerable sick. | Discutir três situações de debate ético sobre vulnerabilidade: placebos e estudos clínicos em psiquiatria, fase I e estudos clínicos em oncologia e sujeitos incapazes de consentir e estudos clínicos emergenciais. | Não apresenta | Colocar os doentes como vulnerável é uma questão de julgamento, e envolve a consideração de suscetibilidade ao dano e capacidade para fornecer consentimento livre e esclarecido. Proteções apropriadas irão refletir cuidadosa consideração de riscos <i>versus</i> benefícios da participação em pesquisa O benefício potencial na participação em um estudo fase I é pequeno, mas com a | Pesquisa exploratória com levantamento bibliográfico e descritiva |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delimitação Metodológica |
|--------|---|---|---|--|---|
| | | | | avaliação de pares, é ético. | |
| 581 | The ethics of phase 0 oncology trials | Há uma questão de saber se é ético inscrever indivíduos em pesquisa que lhes oferece nenhum potencial para benefício clínico. Outra preocupação centra-se na inclusão de pacientes com câncer em fase terminal e, por conseguinte vulneráveis nestes ensaios. | Desenvolver recomendações sobre a condução da fase 0 ensaios clínicos em oncologia. | <p>Sugere a realização de estudos para avaliação do benefício social do fase 0;</p> <p>Propõe a realização de estudos para avaliar a compreensão dos sujeitos antes do consentimento;</p> <p>Propõe Investimento na educação do profissional;</p> <p>Sugere que o pagamento do sujeito pode minimizar equívocos;</p> <p>Aponta a possibilidade de reconsiderar a população alvo.</p> | Pesquisa exploratória e descritiva |
| 641 | Voluntariness in clinical research at the end of life | Visa esclarecer voluntariedade e avaliar o seu significado em pesquisa clínica no final da vida | Não apresenta | <p>Inserir um paciente em fim de vida no CEP</p> <p>Treinamento dos investigadores - "Uma solução potencial poderia ser que o investigador cuidando do paciente não perguntaria ao paciente sobre a participação em um estudo de pesquisa. Alguém que não está na equipe de pesquisa informaria o paciente sobre o estudo e pediria o consentimento. Uma solução mais realista seria treinar os investigadores a serem particularmente sensíveis a formas sutis de pressão se pedirem a um paciente para</p> | Pesquisa exploratória com levantamento bibliográfico e descritiva |

| Artigo | Nome | Objetivo Principal | Objetivo Secundário | Contribuição | Delineamento Metodológico |
|--------|------|--------------------|---------------------|---|---------------------------|
| | | | | <i>participar do seu estudo." p. S31</i> | |
| | | | | Afirma que existem poucas ameaças genuínas a voluntariedade | |
| | | | | | |