



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**

**CARACTERÍSTICAS E VULNERABILIDADES DO PARTICIPANTE COM CÂNCER  
AVANÇADO EM PESQUISA CLÍNICA, EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA NO  
RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2023

BRUNA NOVAES NETO

**CARACTERÍSTICAS E VULNERABILIDADES DO PARTICIPANTE COM CÂNCER  
AVANÇADO EM PESQUISA CLÍNICA, EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA NO  
RIO DE JANEIRO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, de instituições de ensino superior associadas, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutora em Bioética orientada pela Professora Doutora Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Rio de Janeiro

2023

N469 Neto, Bruna Novaes.

Características e vulnerabilidades do participante com câncer avançado em pesquisa clínica, em uma instituição pública no Rio de Janeiro / Bruna Novaes Neto. – Rio de Janeiro, 2023.

129 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Tese (Doutorado) - UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, 2023.

Referências: f. 105-113.

1. Pesquisa clínica. 2. Neoplasias. 3. Vulnerabilidade em saúde. 4. 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 174.2

## FOLHA DE APROVAÇÃO

BRUNA NOVAES NETO

CARACTERÍSTICAS E VULNERABILIDADES DO PARTICIPANTE COM CÂNCER  
AVANÇADO EM PESQUISA CLÍNICA, EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA NO  
RIO DE JANEIRO

Tese de Doutorado 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 Doutora em Bioética Aplicada e Saúde Coletiva.

Aprovada em: 06 de fevereiro de 2023.

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Marisa Palácios (Orientadora)

PPGBIOS/UFRJ

---

Dr. Alexandre da Silva Costa

PPGBIOS/UFRJ

---

Dra. Andréia Cristina de Melo

INCA

---

Dr. Rodrigo Siqueira-Batista

PPGBIOS/UFRJ, UFV e FADIP

---

Dra. Roberta Nascimento de Oliveira Lemos dos Santos

## AGRADECIMENTOS

Cada movimento que realizamos tem um motivo e um aprendizado. Ao longo desta jornada sempre estive acompanhada e fui norteada em cada passo. À Oxalá e a cada bom amigo que se fez presente, tenho todo meu coração em agradecimento.

Agradeço à minha admirada orientadora, Marisa Palácios, por todos os ensinamentos, pelo exemplo, pela paciência, pela compressão, pela empatia e pelos incentivos.

Agradeço aos membros da banca desta, os doutores Alexandre Costa, Roberta Lemos, Rodrigo Siqueira-Batista, Andreia Melo por terem aceitado o convite e pela contribuição com seus saberes a este trabalho.

À minha Instituição, e a todos que nela trabalham, por terem me proporcionado uma formação intelectual e de vida, proporcionando das mais diversas formas a realização deste.

À minha chefe Dra. Andreia Melo, por proporcionar a realização deste e auxiliar nas concessões em prol da realização deste.

Aos pacientes oncológicos e a cada participante de pesquisa, aos quais tive a honradez de conviver, nem que por um período breve, que tanto me ensinou e me fez refletir a cada direção tomada.

À direção do Hospital que serviu de palco para essa deliciosa experiência. Obrigada por possibilitar a realização deste.

Ao Serviço de pesquisa clínica, local de pesquisa, imensamente agradecida aos gestores e sua equipe que viabilizaram essa tese. Obrigada pelo acolhimento, pelo interesse, por compartilhar seus dados e suas estruturas. Meu muito obrigada ao Elias e à toda equipe do arquivo que resgataram cada história, para que pudesse ser constituída à minha.

À Suzana Aguiar, parceira que a pandemia trouxe, toda minha gratidão pelas orientações, paciência, por estar disposta a conhecer meu mundo particular, para que pudesse me auxiliar. Pela disponibilidade e principalmente pelo entusiasmo e força.

À minha “sempre” companheira de trabalho, Flávia Alves, pelo aprendizado conjunto durante todos esses anos, pela troca intelectual, pelo auxílio acadêmico. À amiga, pela disponibilidade, pelo afago, pelo direcionamento, pelo incentivo e pela oração e fé.

Aos meus novos companheiros de trabalho, Giovana, Diogo, Débora, Patrícia e Ingrid. Meu enorme agradecimento por me estimularam, incentivarem, partilharem e auxiliarem na realização desde. Obrigada por cada comemoração no andamento deste, a força de vocês foi fundamental.

À minha família, que tanto se esmerou para que pudéssemos chegar até aqui. Por aqueles que puderam compartilhar deste momento e por aqueles que não compartilharam, mas ficariam orgulhosos com o conquistado. Esse é o fruto de um amadurecimento conjunto. Muito obrigada por toda oração, torcida, incentivo. À minha mãe Marilza, que nunca duvidou de minha capacidade e tanto apoiou meu esforço.

Ao meu companheiro Cláudio, por cada palavra de calma, por cada afago, por cada lanchinho ao “PC”, por cada ausência entendida, por cada momento deixado para depois. Muito obrigada pelo companheirismo, pela compreensão, pelo incentivo, por me acalmar, sem isso não teria sido possível a realização deste.

Aos meus amigos, que partilharam cada angústia, cada comemoração de etapa vencida, por entenderem cada queixa de cansaço. Por me alegrarem, me dar fôlego, pelo carinho, pela compreensão, pelas ausências.

*Neste mundo não existe verdade universal.  
Uma mesma verdade pode apresentar  
diferentes fisionomias. Tudo depende das  
decifrações feitas através de nossos prismas  
intelectuais, filosóficos, culturais e religiosos.*

**Dalai Lama**

## RESUMO

NETO, Bruna Novaes. **Características e vulnerabilidades do participante com câncer avançado em pesquisa clínica, em uma Instituição pública no Rio de Janeiro.** Tese (Doutorado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – PPGBIOS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Grande parte do expressivo investimento em pesquisa & desenvolvimento em saúde destina-se ao desenvolvimento de novos medicamentos inclusive os indicados para neoplasias em estádios avançados. O objeto desta tese centra-se na vulnerabilidade dos participantes com câncer avançado inseridos em pesquisa clínica. Conhecer as características deste participante, os processos que possam configurar situações de vulnerabilidade, foram objetivos que reuniram elementos contribuintes no desenvolvimento de um panorama conceitual-explicativo fomentador de discussão sobre vulnerabilidade. Através de um estudo de caso os prontuários de 352 participantes de pesquisas clínicas entre 01.jan.2010 a 31.jan.2019 em um centro de pesquisa referência no Rio de Janeiro, foram avaliados reunindo as características socioeconômicas, de acesso a serviços de saúde e clínicas dos participantes possibilitando discutir as implicações nas situações de vulnerabilidade. Os resultados conectam características da população estudada com as 07 vulnerabilidades descritas por Kipnis na qual podemos verificar a ocorrência das vulnerabilidades médica, quando 86,08% da população possuía metástases ao consentir para alguma pesquisa clínica, deferente quando em torno de 28% da população possuem baixa escolaridade e 15% são idosos. As vulnerabilidades alocaional e a social, ao serem analisadas com o olhar de quem avalia a realidade brasileira, por muitas vezes se confundem ou até mesmo se fundem, como por exemplo, os dados de índice de metástases ao diagnóstico e estadiamento avançado ao diagnóstico (estadio III 21,66 e 46,67; estadio IV 20,28 e 11,85), podemos estar diante de indicadores indiretos de dificuldade de acesso, o que levanta a hipótese da existência de barreiras ao acesso a cuidados de saúde destes participantes. E por fim temos a vulnerabilidade infraestrutural quando a oferta de terapêutica padrão ouro é realizada apenas via pesquisa clínica.

Palavras-chave: Pesquisa clínica. Doença avançada. Vulnerabilidade.

## ABSTRACT

NETO, Bruna Novaes. **Characteristics and vulnerabilities of subjects with advanced cancer in clinical research at public institution in Rio de Janeiro.** Thesis (Doctorate in Bioethics, Applied Ethics and Collective Health) – PPGBIOS, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A part of the amount of the expressive investment in research and development in health is designated to development new drugs, including those indicated for advanced stages neoplasias. The object of this thesis is the vulnerability of participants with advanced cancer enrolled in clinical research. Knowing the characteristics of this subject, the processes that could configure vulnerability situations, were goal that together contributing elements on development of a conceptual-explanatory panorama of developer discussion about vulnerability. Through a case study, total of 352 subject's medical charts were evaluated of clinical studies from 01.Jan.2010 to 31.Jan.2019 at site in Rio de Janeiro. Combining socioeconomic characteristics, access to health services and clinics of subjects, making it possible to discuss these implications in situations of vulnerability. These results had linked characteristics of population studied with 07 vulnerabilities described by Kipnis in which we can verify the occurrence of medical vulnerabilities, which 86.08% of population had metastases when consenting to a clinical study, diferente to around 28% of them have low schooling level and 15% are elderly subjects. Allocational and social vulnerabilities were analyzed considering Brazilian reality, are often confused or even merged, such as the metastasis stages data at diagnosis and advanced staging at diagnosis (stage III 21.66 and 46.67; stage IV 20.28 and 11.85), that might be facing indirect indicators of access difficulty, which raises hypothesis of barriers to access to health care for those subjects. Finally, there is infrastructural vulnerability when the offer of gold standard therapy is carried out only via clinical research.

Keywords: Clinical research. Advanced disease. Vulnerability.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tratamento colo de útero .....	26
Tabela 2 - Tratamento corpo do útero (Endométrio).....	30
Tabela 3 - Tratamento Câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio .....	33
Tabela 4 - Melanoma cutâneo .....	37
Tabela 5 - Características das pesquisas clínicas, com intervenção com uso de produtos investigacionais, conduzidos pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 36).....	65
Tabela 6 - Distribuição das pesquisas por ano e número de pacientes por pesquisas clínicas conduzidos pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 36) .....	66
Tabela 7 - Características sociodemográficas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N=352).....	68
Tabela 8 - Características clínicas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 352) .....	69
Tabela 9 - Características sociodemográficas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer (N= 352) .....	70
Tabela 10 - Características clínicas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer.....	71
Tabela 11 - Intervalos de tempo deste o sintoma até primeira definição da terapêutica no Instituto de acordo com o tipo de câncer .....	72
Tabela 12 - Quantitativo de terapêuticas realizadas no Instituto.....	72
Tabela 13 - Terapêutica mais frequente.....	73
Tabela 14 - Intervalos de tempo entre o diagnóstico do câncer, metástase e início da participação nas pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer.....	74
Tabela 15 - Metástases – localizações e quantitativo de sítios.....	74
Tabela 16 - Quem realiza os encaminhamentos .....	75
Tabela 17 - Como foi realizado o encaminhamento .....	76
Tabela 18 - PS ao entrar na pesquisa clínica .....	76
Tabela 19 - Sintomas e comorbidades no momento do consentimento, diferenciados pelo grau .....	77
Tabela 20 - Sintomas e comorbidades ao consentirem.....	78
Tabela 21 - Medicamentos utilizados no momento do consentimento.....	78

Tabela 22 - Tempo permanência na pesquisa clínica .....	79
Tabela 23 - PS ao saírem da pesquisa clínica.....	80
Tabela 24 - Sintomas e comorbidades ao saírem da pesquisa clínica. Diferenciados pelo grau	81
Tabela 25 - Sintomas e comorbidades ao saírem da pesquisa clínica.....	82
Tabela 26 - Medicamentos utilizados ao saírem da pesquisa clínica .....	83
Tabela 27 - Motivo da saída da pesquisa clínica .....	84
Tabela 28 - Resposta a pesquisa clínica.....	84
Tabela 29 - Participação em outra pesquisa clínica.....	85
Tabela 30 - Tempo de sobrevida dos participantes até óbito ou último contato após saída da pesquisa clínica.....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Avaliação Econômica
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
ANS	Agência Nacional de Saúde
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BRAF	gene humano BRAF
BRCA	Breast Cancer gene 1 ou 2
CACON	centros de assistência especializada em oncologia
CDKN2A	Inibidor de quinase dependente de ciclina 2A
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIOMS	Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CTLA-4	Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
dp	desvio padrão
eAP	equipes de atenção primária
eSF	equipes de saúde da família
EUA	Estados Unidos da América
FDA	US Food and Drug Administration
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	vírus do papiloma humano
ICH	Conferência Nacional de Harmonização
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN	Interferon
IL-2	interleucina-2
MITF E318K	Gene do fator de transcrição associado à microftalmia
MS	Ministério da Saúde
NF1	gene supressor tumoral NF1
OMS	Organização Mundial de Saúde

PARP	poli (ADP-ribose) polimerases
PD-L1	Inibidores do Controle Imunológico PD-L1
PNPCC	Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer
PS	Performance status
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RAS	gene humano RAS
SISREG	Sistema de Regulação
SUS	Sistema único de saúde
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TNM	estadiamento patológico, tumor, nódulo linfático e metástase
UNACON	unidades de assistência especializada em oncologia
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1.1 OBJETIVOS.....	20
<b>1.1.2 Objetivo Geral.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.3 Objetivos Específicos.....</b>	<b>20</b>
<b>2 DOENÇA ONCOLÓGICA AVANÇADA .....</b>	<b>21</b>
2.1 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	23
2.2 CÂNCER DO CORPO DO ÚTERO .....	28
2.3 CÂNCER DE OVÁRIO, TROMPA DE FALÓPIO E PERITÔNIO .....	31
2.4 MELANOMA CUTÂNEO.....	35
<b>3 VULNERABILIDADE NA ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS .....</b>	<b>42</b>
3.1 AS NORMATIVAS .....	44
3.2 EXPANSÃO DO CONCEITO .....	49
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>61</b>
4.1 LOCAL DO PESQUISA.....	61
4.2 DESENHO DO PESQUISA.....	61
<b>4.2.1 Etapa I – Identificação das pesquisas realizados nos últimos 10 anos (01.jan.2010 a 31.jan.2019) .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.2 Etapa II – Coleta de dados de prontuário dos participantes das pesquisas identificadas na etapa anterior .....</b>	<b>62</b>
4.2.2.1 Critério de Inclusão.....	63
4.2.2.2 Critério de Exclusão.....	63
<b>4.2.3 Etapa III – Análise e discussão .....</b>	<b>64</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>65</b>
5.1 AS CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES.....	65
5.2 ENFOQUE NAS VULNERABILIDADES .....	86
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>101</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>114</b>

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO.....	115
APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	118
APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DAS PESQUISAS CLÍNICAS OFERTADAS ....	119

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas avanços no segmento da biotecnologia<sup>1\*</sup>, representada pela evolução na engenharia genética e conhecimento do mapeamento do genoma humano, permitiram aos cientistas descobrir compostos e desenvolver novos produtos que auxiliam no tratamento de doenças, tais como medicamentos contra o câncer, sexta causa de morte no mundo e nona no Brasil (WHO, 2020).

O expressivo investimento em pesquisa & desenvolvimento em saúde na área oncológica atesta o interesse das companhias farmacêuticas líderes de mercado, cujas matrizes estão localizadas nos EUA e alguns países da Europa, tais como Suíça, Inglaterra e Alemanha. Países onde há grande concentração de centros de pesquisa assim como um imponente quantitativo de participantes em pesquisas clínicas (JARUZELSKI; LOEHR; HOLMAN, 2011).

Em nível mundial o desenvolvimento de novos medicamentos oncológicos tem sido crescente com o passar dos anos, inclusive para os cânceres em estádios avançados. Em 2010, por exemplo, as pesquisas clínicas somavam 2431, desses 551 para indicação avançada. Nos nove anos seguintes, em 2019, acresceram-se a este quantitativo 1100 e 300 novas pesquisas clínicas oncológicas, respectivamente, conforme a base de dados ClinicalTrials.gov<sup>\*2</sup> (U. S NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019).

No Brasil, a participação neste cenário é modesta. Em 2010, pouco mais de 2% das pesquisas clínicas foram conduzidas também por centros nacionais, mantendo-se proporcionalmente constante com a evolução do tempo, permanecendo 1,6 % até o ano de 2019. Apesar disso, em torno de 100 mil pacientes no Brasil participaram de pesquisas clínicas (NUNES, 2010) entre 2002 e 2012.

Cerca de 21% das pesquisas clínicas oncológicas incluem participantes com o diagnóstico de doença avançada (U. S NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2019). Por questões cronológicas e de evolução da doença, dificilmente terão acesso às terapias, antes experimentais, assim que aprovadas para a comercialização (CHAHAL, 2010). Isso se dá pelo

---

<sup>\*1</sup> Biotecnologia, significa, qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica<sup>3</sup>. No Brasil, a Biotecnologia é uma das principais linhas de ação de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em áreas consideradas estratégicas pelo Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação.

<sup>\*2</sup> ClinicalTrials.gov - Maior base de dados utilizada para registro de pesquisas clínicas. Site administrado pelo [U.S. Department of Health & Human Services](http://www.fda.gov/oc/ohrt/) órgão do governo americano responsável pelo controle e registro de todas as pesquisas clínicas realizados em seu país.

tempo necessário entre os resultados das pesquisas e do trâmite regulatório do produto até chegar ao mercado e a sua condição física deteriorada pela evolução da doença.

Alguns pacientes com doença avançada que participam de pesquisas clínicas, já realizaram previamente uma ou mais linhas de tratamento disponíveis para sua doença. Outros não tiveram esta mesma oportunidade, uma vez que o acesso aos medicamentos é limitado ao poder de compra das famílias e, em menor grau a uma parcela dos planos de saúde, e eles não são imediatamente incorporados pelo Ministério da Saúde (MS) diante do alto custo. Dado que apenas 22,5% da população possui algum acesso à saúde suplementar, a maioria dos pacientes estaria limitada à oferta do Sistema Único de Saúde (SUS) (ANS, 2022).

As diretrizes terapêuticas divulgadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) norteiam o tratamento oncológico no Brasil, porém cada hospital oncológico, ligado ao SUS, recebe a verba de financiamento do Ministério da Saúde e deve administrá-la de acordo com suas próprias diretrizes, baseadas na expedida pela CONITEC. Sendo assim um hospital pode efetivamente incorporar ou não essa diretriz. Fica a cargo da Unidade Hospitalar a análise de incorporação da tecnologia (BRASIL, 2014).

Independente da fase de desenvolvimento que o produto teste esteja é comum a inclusão de pacientes com câncer em estágios avançados. Contudo, pacientes, para os quais já se esgotaram as terapias convencionais ou não possuem opções para o tratamento, e os profissionais que os assistem, encontram nas pesquisas clínicas uma forma alternativa de continuarem combatendo a doença. Muitos estão diante de um prognóstico sombrio de saúde, indisponibilidade de recursos financeiros e inacessibilidade de medicamentos de última geração. Este panorama incita discussões sobre voluntariedade, vulnerabilidade e “autonomia diminuída” (KEELEY, 2008, p. 757).

Neste trabalho nos concentraremos em debater vulnerabilidade, porém ao discutirmos essa temática inevitavelmente esbarramos na aplicação do conceito de autonomia. Anjos (2006, p. 177) ressalta que “os avanços científicos dos tempos modernos trouxeram enormes contribuições para se entender o próprio sujeito humano e as condições em que se são o exercício de sua autonomia e, conseqüentemente, as dimensões de sua vulnerabilidade.”

No principialismo 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).

O respeito à autonomia tem como partida o reconhecimento do direito da pessoa de ter suas escolhas, com base em seus valores e crenças. Sendo o pesquisador 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).

A evolução do conceito de autonomia como a proposta defendida por Mackenzie(2019, p.3), denominada de autonomia relacional, vem ao encontro dos interesses desta tese. Ela defende que nossas escolhas são fruto de nossos intercâmbios como sujeitos sociais “uma sociedade justa é até que ponto suas instituições políticas, sociais e jurídicas apoiam o desenvolvimento das capacidades de autonomia de seus cidadãos”.

Mackenzie (2019, p. 4) ainda salienta que “uma análise multidimensional permite uma identificação mais diversificada das diferentes maneiras pelas quais a opressão social e a desigualdade podem prejudicar a autonomia” reforçando que esta redução na autonomia pode acontecer “em uma ou mais dessas dimensões”. Essa expansão da leitura do conceito de autonomia é complementada pela reflexão do conceito de vulnerabilidade a qual esse toma como base para sua discussão.

As diretrizes para a conduta ética da pesquisa com seres humanos como ICH (ICH-GCP, 1996) e CIOMS (2002), definiam a vulnerabilidade como a insuficiência de resguardar seus interesses, ou seja, “[a]queles que são relativamente (ou absolutamente) incapazes de proteger seus próprios interesses” (CIOMS, 2002, p. 43). Porém, conforme Levine chama a atenção, com a evolução dos cenários em que a pesquisa clínica é realizada, “[o] conceito de vulnerabilidade, no entanto, falha em abordar situações menos resolvidas decorrentes do contexto em que a pesquisa contemporânea é conduzida”(LEVINE *et al.*, 2004, p. 45).

Levine (2004) chama a atenção para a necessidade de termos um conceito mais preciso de vulnerabilidade e entra em consonância com Kenneth Kipnis, autor ao qual veremos mais a frente, ressaltando que:

Enquanto no sistema regulatório dos EUA, a vulnerabilidade tem sido atribuída principalmente à ausência ou presunção da diminuição da capacidade de consentimento ou dependência com base no encarceramento, em pesquisas em países em desenvolvimento o foco principal tem sido as preocupações mais amplas sobre as desigualdades de poder e recursos. (LEVINE *et al.*, 2004, p. 45).

Assim em consonância com essa afirmação, empregaremos a visão de Luna (2009) sobre vulnerabilidade. Ela apresenta o conceito de vulnerabilidade, perpassando pela ideia de que cada situação ou circunstância apresentada, individualmente pelo participante e que leve

risco a sua capacidade de proteger seus interesses, seja visto como uma camada que pode ser “vestida” por ele. “Então um mesmo participante pode apresentar diversas camadas de vulnerabilidade” (NETO, 2017).

Vários artigos (DAUGHERTY, 1999; HENRY *et al.*, 2012; LOWTHER *et al.*, 2014) complementam apontando o que poderia ser caracterizado como camadas de vulnerabilidade de acordo com o conceito de Luna, acrescentando como riscos que atingem a vulnerabilidade: o risco no processo de voluntariedade, devido à limitação da expectativa de vida e limitação de terapias, risco de sofrer coerção, quebra do equilíbrio clínico, compreensão limitada dos objetivos, demandas demasiadamente altas em relação ao pouco tempo de vida.

Pessini (2001) e Kovács (2003) destacam o uso de novas tecnologias que permitem aumentar o tempo de vida ao mesmo tempo prorrogar o sofrimento e da dor. O apontamento ético desta questão é a ameaça à dignidade do paciente diante de sua vulnerabilidade. Entretanto, profissionais envolvidos neste processo têm a obrigação ética de fornecer instrumentos para que o candidato a pesquisa clínica possa tomar a decisão de maneira autônoma, consciente e tranquila.

Kipnis (2004) propõe uma “abordagem analítica”, objetivando desvendar as circunstâncias que identificam diretamente as vulnerabilidades. Em harmonia com Luna (2009) este autor sinaliza que os participantes de pesquisa clínica podem vivenciar mais de uma “camada” ou “tipo” de vulnerabilidade e/ou condição que lhe traga risco a sua voluntariedade.

Sua abordagem analítica apresenta uma lista com “sete tipos distintos de vulnerabilidade - cognitiva, jurídica, deferencial, médica, alocacional, social e infraestrutural” que devem ser ponderadas nos participantes de pesquisa. Para ele, ao se deparar com um participante que apresente pelo menos um desses tipos de vulnerabilidade “os pesquisadores seriam então obrigados a (1) conduzir investigações adicionais e, se necessário, (2) implementar medidas compensatórias no desenho do protocolo como condição para proceder” (KIPNIS, 2004, p. 219). Assim ele nos auxiliará em identificar as vulnerabilidades existentes na população estudada.

Em um primeiro trabalho que tratou sobre os “Aspectos éticos da pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura” constatei uma conceituação incongruente dos participantes com doença avançada e sem possibilidades atuais de cura incluídos em pesquisas farmacológicas, dificultando o reconhecimento do perfil do doente que vivencia o insucesso do tratamento curativo e não necessariamente está em situação iminente de morte por sua condição patológica (NETO, 2017).

Neste trabalho foram pontuados alguns fatores como contribuintes para este cenário, tais como dificuldades dos pesquisadores em prognosticar, deficiência de debates específicos para este público-alvo, ou ainda o desconhecimento sobre as características deles (NETO, 2017).

Por isso, vimos a necessidade de discutir autonomia e vulnerabilidade para pacientes sem possibilidades de cura que participam de pesquisas clínicas. E como ela ressalta, não conhecemos o perfil destes participantes no cenário nacional.

Todo esse debate ético segue os fundamentos pautados no Relatório de Belmont (1978), Código de Nuremberg (1947) e nacionalmente pela Bioética Principlista, incluída na Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece os princípios como obrigações prima-facie do pesquisador e da análise ética da pesquisa: respeito à autonomia do participante, balanço entre riscos e benefícios favorável aos benefícios, garantia de que todos os malefícios previstos e não previstos serão evitados, minorados ou tratados, e que a inclusão de participantes nas pesquisas clínicas se dará de forma equitativa, na distribuição de bônus e ônus.

Dessa maneira, a tramitação ética seja pelo Comitê (CEP) e/ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), pauta-se também na avaliação da beneficência, não maleficência, autonomia e justiça, adequando as diferentes características de cada pesquisa e do tipo de participantes candidatos à participação. Entretanto, temos conceitualmente um participante pouco discutido, para os casos em que o uso do produto teste encontrar-se indicado ao tratamento paliativo.

Muitos destes pacientes além de terem uma carência de opções de tratamento, têm que conviver com todos os intercurtos de uma doença avançada, têm muitas vezes o diagnóstico de finitude informado horas antes da oferta de pesquisa clínica e/ou é neste momento que recebe tal diagnóstico. A hipótese é que todas essas nuances da dinâmica da doença e da terapêutica cause ainda mais fragilidade a este participante.

Nesse contexto, o objeto desta tese centra-se na vulnerabilidade dos participantes com doença avançada inseridos em pesquisa clínica. A hipótese é que os pacientes com câncer, com doença avançada, já apresentam camadas de vulnerabilidade a mais quanto à opção de aceitar ou não a oferta de participar em pesquisas clínicas, já que estes não possuem uma variedade de recursos terapêuticos de tratamento. Sendo assim, a escolha do paciente em participar da pesquisa clínica pode não ser genuinamente voluntária se sua opção for continuar “tentando combater a doença”. Conhecer as características deste participante, os processos que possam configurar situações de vulnerabilidade, são elementos que poderão contribuir para o

desenvolvimento de um quadro conceitual e explicativo para a discussão sobre autonomia e vulnerabilidade, considerando essa população.

Consideramos oportuna a publicação de Siqueira e Anjos (2007) sobre a bioética como sendo originada de um sentimento de responsabilidade diante dos desafios de sustentar e melhorar as condições de vida humana nos processos contemporâneos. Atualmente, o que há de mais recente no mercado farmacológico passou obrigatoriamente por diversas fases de avaliação em pesquisas clínicas, nas quais profissionais atuam com a responsabilidade de garantir a eticidade destas.

Existe uma perspectiva de aumento de pesquisas clínicas direcionadas aos portadores de doença avançada no Brasil, assim como expertise em desenvolvimento pelas equipes que as planejam e executam, o que contribui como uma forma de sinalização contemporânea da necessidade de ampliar a discussão mais aprofundada às questões bioéticas existentes.

Em concordância com Henry (2012) sabe-se que estes participantes são heterogêneos em suas características, embora muitas vezes estivessem sendo tratados de uma mesma condição patológica. Dessa forma, o conhecimento do perfil destes pacientes, poderá auxiliar na avaliação e planejamento de métodos exploratórios em ética que resultem em melhores estratégias para aprimorar os cuidados a serem prestados, tanto para a possível participação em pesquisa clínica, quanto no estabelecimento de medidas mais adequadas de suporte terapêutico.

Prezar pela autonomia e proteção do paciente são princípios básicos da ética em pesquisa. O possível participante deve ter um ambiente adequado para a tomada de decisão, sendo disponibilizado um acesso adequado ao conhecimento de opções de tratamento e o fornecimento de padrão de cuidados paliativos de excelência. Conhecer as necessidades desses participantes de pesquisa e o cenário no qual este está inserido também auxiliará na abordagem e fornecimento de cuidado adequado e conseqüentemente ético, gerando a possibilidade de implementação de ações de qualidade para o fornecimento de um serviço de excelência tanto para o paciente quanto para a condução das pesquisas clínicas.

Assim essa tese foi desenvolvida compondo-se de 05 capítulos, a partir desta introdução e, após os objetivos. Alicerçamos nossas ponderações no referencial teórico, o qual consubstanciou os conceitos, normativas, marcos éticos, e está provisionado em 02 capítulos denominados “Capítulo 2 – Doença Oncológica”, “Capítulo 3 – Vulnerabilidade na ética em pesquisa”. Em seguida, o capítulo 4 expõe o método e os meios para tornar possível o alcance dos objetivos propostos. Posteriormente, no capítulo 5 apresentamos e discutimos os resultados encontrados. A primeira seção deste capítulo proporcionou o conhecimento de um

cenário geral do perfil dos participantes, através da avaliação dos dados coletados nos prontuários dos pacientes que consentiram em participar de pesquisa clínica e se encontravam em estádios avançados de doença. Em seguida, na seção seguinte, foi possível correlacioná-los com os tipos de vulnerabilidades propostas por Kipnis, como uma contribuição genuína às discussões que envolvem a ética em pesquisa quando os participantes são pessoas com câncer de estadios avançado. Por fim, findamos este grande desafio tecendo a conclusão que nos possibilita iniciar a reflexão sobre as medidas a curto prazo para minimizar as condições que tornam ainda mais vulneráveis esses participantes. Prosseguindo temos as referências que nortearam nosso trabalho e os apêndices, compostos por instrumentos de coleta dos dados.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.2 Objetivo Geral

Discutir a vulnerabilidade de pacientes portadores de doença avançada que participam de pesquisas clínicas com produtos investigacionais, em um hospital de referência no Rio de Janeiro.

### 1.1.3 Objetivos Específicos

- Caracterizar e tipificar as pesquisas clínicas abertas na unidade de pesquisa clínica, nos últimos 10 anos, quanto à fase, doença e estadios, linha de tratamento e quantidade de pacientes envolvidos na unidade;
- Discutir as características socioeconômicas, de acesso a serviços de saúde e clínicas dos pacientes e suas implicações nas situações de vulnerabilidade e consequentes riscos na manutenção de sua autonomia;
- Identificar camadas de vulnerabilidade dos pacientes de pesquisas clínicas com doença avançada, através da caracterização, do ponto de vista socioeconômico, de acesso a serviços de saúde e clínico, que tenha assinado um TCLE para pesquisas clínicas nos últimos 10 anos.

## 2 DOENÇA ONCOLÓGICA AVANÇADA

O câncer é um problema de saúde pública e as ações governamentais para ações de combate e controle do câncer datam de 1920 onde foi instituído a notificação compulsória dos casos e o registro de óbitos por câncer (BRASIL, 2006).

Desta época para cá muito se avançou, perpassando pela criação do, hoje, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, na época como Serviço Nacional de Câncer. Atualmente a portaria GM/MS nº874 de 16 de maio de 2013, que “institui a Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)” (PNPCC), conforma o cuidado aos pacientes com câncer ofertado pelo sistema de saúde.

A PNPCC objetiva a:

à redução da mortalidade e da incapacidade causadas por esta doença e ainda a possibilidade de diminuir a incidência de alguns tipos de câncer, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos usuários com câncer, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno e cuidados paliativos. (BRASIL, 2013, p. 1).

Assim a mesma tem como princípios gerais reconhecer “o câncer como doença crônica prevenível com necessidade de oferta de cuidado integral”, organizar as “redes de atenção regionalizadas e descentralizadas, com respeito a critérios de acesso”, incorporar e usar as “tecnologias voltadas para a prevenção e o controle do câncer na Rede de Atenção à Saúde” devendo estas serem resultados das “recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e da Avaliação Econômica (AE)” (BRASIL, 2013, p. 2-3).

Em sua Seção V (BRASIL, 2013, p. 4-5) determina que a “detecção precoce, o diagnóstico, o tratamento e os **cuidados paliativos**”, são parte do cuidado integral, devendo ser ofertados oportunamente e de forma que permita a continuidade do cuidado. Define ainda as responsabilidades das estruturas operacionais das redes de atenção à saúde (RAS), instaurando assim o fluxo de atendimento ao paciente com câncer sendo complementada pela Portaria 140 de 27 de fevereiro de 2014 que:

Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação

destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). (BRASIL, 2014, p. 71).

Segundo Silva (2017) esse rearranjo visou estender e fortalecer a qualificação e atuação dos serviços especializados em oncologia. Assim, de forma esquemática e resumida, o fluxo de atendimento se constitui em: Componentes da Atenção Básica → Componente de Regulação → Componente Atenção Especializada.

Sendo os componentes de atenção básica as equipes de atenção primária (eAP) e as equipes de saúde da família (eSF). Como componentes de regulação temos o SISREG e os componentes da atenção especializada temos os UNACONS que são unidades de assistência especializada em oncologia e os centros de assistência especializada em oncologia (CACONS).

Equipe de Atenção Primária - eAP: a eAP difere da equipe de Saúde da Família - eSF em sua composição, de modo a atender às características e necessidades de cada município, e deverá observar as diretrizes da Política Nacional da Atenção Básica - PNAB e os atributos essenciais da Atenção Primária à Saúde, como acesso de primeiro contato, longitudinalidade, coordenação e integralidade. (BRASIL, 2019, p. 164).

As eAP deverão ser compostas minimamente por médicos preferencialmente especialistas em medicina de família e comunidade e enfermeiros preferencialmente especialistas em saúde da família cadastrados em uma mesma Unidade de Saúde. (BRASIL, 2019, p. 164).

SISREG – “O Sistema público disponibilizado pelo Ministério da Saúde a estados e municípios para apoiar as atividades dos complexos reguladores é o SISREG, desenvolvido em 2001 pela Secretaria de Atenção à Saúde em parceria com o Datasus. O sistema foi desenvolvido considerando a necessidade de estabelecer uma política nacional de regulação assistencial, para apoiar os gestores na função de regulação do acesso. (CONASS, 2023, on-line).

§1º Entende-se por Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil. (BRASIL, 2005, p. 113).

§2º Entende-se por Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer. (BRASIL, 2005, p. 113).

O arsenal terapêutico a ser utilizado contra as doenças é definido através das ATS – Avaliação de tecnologias em saúde e, conforme apresentamos brevemente na Introdução, a CONITEC, que foi criada em 2011 por meio de Lei Federal nº12.401 (BRASIL, 2011), é o “órgão de assessoramento do Ministério da saúde responsável pelo processo de avaliação para

incorporação de tecnologias em saúde no SUS” (BRASIL, 2016, p. 7) e que é responsável pela:

A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (BRASIL, 2011, p. 2).

A CONITEC ainda tem como competências a emissão de relatórios de recomendação sobre as avaliações de incorporação, exclusão e alteração e sobre a constituição, alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (BRASIL, 2016), que poderão resultar em portarias responsáveis pela incorporação daquela tecnologia avaliada. Assim temos as orientações nacionais de conduta terapêutica oncológicas.

O câncer necessita ser classificado de acordo com a extensão do tumor, seu grau de disseminação, localização, tipo histológico, o que chamamos de estadiamento e é extremamente importante para a definição terapêutica já que a “evolução da doença é diferente quando a mesma está restrita ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos” (INCA, 2012, p. 24).

Em oncologia, doença avançada é aquela que limita a vida e tem prognóstico estimado entre seis e 24 meses de sobrevida e há presença de metástases à distância (FERRELL *et al.*, 2017). Sendo assim se faz necessário discorrer sobre as terapêuticas ofertadas nesta fase da doença.

Neste trabalho, vamos focalizar nas doenças oncológicas para as quais há oferta de pesquisas clínicas no hospital da pesquisa. Nas seções seguintes serão apresentadas informações clínicas e de cuidados sobre câncer de colo de útero ovário, endométrio e melanoma, com o objetivo de amparar nossa discussão sobre o perfil e as possibilidades de oferta de pesquisa e terapêutica.

## 2.1 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O câncer de colo de útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres no Brasil (INCA, 2019), e encontra-se no segundo lugar de incidência e causa de morte por câncer em mulheres no mundo (BRAY *et al.*, 2018). O câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos (INCA, 2019) e mesmo com a implementação de rastreamento precoce ainda é um problema de saúde

pública. O tipo histológico mais incidente é o carcinoma de células escamosas (80%) (HOFF, 2013).

As taxas de incidência e mortalidade apresentam grandes diferenças regionais e internacionais, que estão relacionadas as diferenças culturais em relação às práticas sexuais, diferenças o desenlace e disponibilidade dos programas de triagem em massa e no acesso a tratamentos eficazes. Sendo assim observamos que nos países com baixo e médio IDH, a incidência dele sobe para o segundo tipo mais incidente. Suas maiores ocorrências são nas populações que têm uma alta prevalência de infecção por papilomavírus humano (HPV) associada as baixas taxas de triagem, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; INCA, 2019). Nas próximas décadas somará a estes dados a avaliação do programa de vacinação contra o HPV que vem sendo utilizado, desde 2014 no Brasil, como umas das principais forma de prevenção ao câncer de colo de útero (INCA, 2021).

A maioria dos carcinomas cervicais surge na junção entre o epitélio primariamente colunar da endocérvice e o epitélio escamoso da ectocérvice. Essa junção é um local de mudança metaplásica contínua, que é maior no útero, na puberdade e durante a primeira gravidez, e declina após a menopausa. (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018, p. 1172).

O caminho percorrido pelo tumor do colo do útero perpassa pelo paramétrio, vagina, útero e órgãos adjacentes (bexiga e reto) (BHATLA *et al.*, 2021). Pode atingir os ligamentos largos (onde pode causar obstrução ureteral), ligamentos uterossacros, podendo envolver o septo retovaginal, linfonodos perirretais e linfonodos inguinais. Como locais distantes de metástases temos os pulmões, linfonodos supraclaviculares e mediastinais esquerdos, fígado e osso (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018).

Sua sintomatologia inicial é insidiosa e cursa da forma assintomática, progredindo sangramentos durante as relações sexuais que ficam mais frequentes conforme a doença avança. Nos tumores avançados é comum a presença de corrimento sero-sanguinolento de odor fétido, hidronefrose, anúria, fístulas vesico-vaginais, reto-vaginais e constipação (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; HOFF, 2013).

Quanto ao estadiamento, ele se baseia na classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (MELO; GUITMANN, 2021) mais recente, que incorporou achados clínicos, radiológico e patológico estabelecendo assim os estádios para a doença (BHATLA *et al.*, 2018, 2021). Assim foram considerados cânceres micro invasivos que

invadem menos de 3 mm (estágio IA1); cânceres invasivos iniciais (estadio IA2 e IB1 e alguns tumores de estadio pequeno IIA1); cânceres localmente avançados (estadios IB2 a IVA) e canceres avançados (estadio IVB) (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; MELO; GUITMANN, 2021). Os tratamentos propostos segundo o estadio, podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 - Tratamento colo de útero

FIGO 2018	Descrição		Tratamento Padrão (FIGO 2021)	Tratamentos em pesquisa ou não consolidados	SUS	
Estádio I	O carcinoma está estritamente confinado ao colo do útero (a extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)					
IA	Carcinoma invasivo, com profundidade máxima de invasão $\leq 5$ mm	Doença micro invasiva			Sem indicação de estágio temos previstos as seguintes terapêuticas:  - Radioterapia  - Braquiterapia  - Quimioterapia concomitante à radioterapia do Carcinoma Epidermoide / Adenocarcinoma do Colo do Útero	
IA1	Invasão estromal medida $\leq 3$ mm de profundidade	Doença micro invasiva	Conização cervical ou histerectomia extrafascial.	contraindicação para cirurgia ou anestesia - radioterapia intracavitária.		
IA2	Invasão estromal medida $> 3$ e $\leq 5$ mm de profundidade	Invasivos Iniciais	Risco de metástases linfonodais - Linfadenectomia pélvica + histerectomia radical tipo B. Baixo risco - histerectomia simples + linfadenectomia pélvica	contraindicação para cirurgia ou anestesia - radioterapia intracavitária		
IB	Carcinoma invasivo com invasão mais profunda medida $> 5$ mm (maior que o Estágio IA); lesão limitada ao colo do útero com tamanho medido pelo diâmetro máximo do tumor					
IB1	Carcinoma invasivo $> 5$ mm de profundidade de invasão estromal e $\leq 2$ cm na maior dimensão	Doença invasiva	histerectomia radical tipo C combinada com linfadenectomia pélvica.	Doença pequena (menos 1cm) - radioterapia de feixe externo ou a combinação com radioterapia intracavitária.		
IB2	Carcinoma invasivo $> 2$ e $\leq 4$ cm na maior dimensão	Doença invasiva		contraindicação para cirurgia ou anestesia - radioterapia intracavitária		
IB3	Carcinoma invasivo $> 4$ cm em sua maior dimensão	Doença invasiva	quimiorradiação concomitante à base de platina			
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estende para o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica					
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial.					
IIA1	Carcinoma invasivo $\leq 4$ cm na maior dimensão	Doença invasiva	histerectomia radical tipo C combinada com linfadenectomia pélvica.	contraindicação para cirurgia ou anestesia - radioterapia intracavitária		

IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm em sua maior dimensão		quimiorradiação concomitante à base de platina			
IIIB	Com envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica	Doença localmente avançada		Para pacientes que não podem receber quimioterapia com platina, os regimes à base de 5-fluorouracil são uma alternativa aceitável		
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos					
IIIA	Envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica	Doença localmente avançada	quimiorradiação concomitante à base de platina	Para pacientes que não podem receber quimioterapia com platina, os regimes à base de 5-fluorouracil são uma alternativa aceitável.	- Quimioterapia Paliativa do Carcinoma Epidermoide / Adenocarcinoma do Colo ou Corpo Uterino (corpo = endométrio) avançado (doença locorregional avançada, metastática ou recidivada)	
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante	Doença localmente avançada				
IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (incluindo micrometástases), independentemente do tamanho e extensão do tumor (com notações r e p)					
IIIC1	Apenas metástase em linfonodo pélvico	Doença localmente avançada	quimiorradiação concomitante à base de platina	Para pacientes que não podem receber quimioterapia com platina, os regimes à base de 5-fluorouracil são uma alternativa aceitável		
IIIC2	Metástase para linfonodo para-aórtico					
IV	O carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou envolveu (comprovada por biópsia) a mucosa da bexiga ou do reto. Um edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja alocado no Estágio IV					
IVA	Disseminação do crescimento para órgãos pélvicos adjacentes	Doença localmente avançada	quimiorradiação concomitante à base de platina	Se doença central sem envolvimento até a parede lateral pélvica - exenteração pélvica Para pacientes que não podem receber quimioterapia com platina, os regimes à base de 5-fluorouracil.		
IVB	Disseminação para órgãos distantes	Doença Avançada	Quimiorradiação concomitante à base de platina ou A cisplatina pode ser combinada com taxanos, topotecano, 5fluorouracil, gencitabina ou vinorelbina.122A combinação carboplatina-paclitaxel também foi bem-sucedida nestes casos.	Se houver doença local extensa ou doença metastática distante, o paciente é designado para terapia paliativa, com os melhores cuidados de suporte. Quimioterapia dupla de platina junto com bevacizumabe é justificado, conforme descrito na pesquisa GOG 240		

Fonte: Elaborado pela própria autora com base nas definições de Bhatla (2018 e 2021), Manual de Bases Técnicas – Oncologia (BRASIL, 2022).

## 2.2 CÂNCER DO CORPO DO ÚTERO

O câncer do corpo uterino é o oitavo tipo de câncer mais frequente no Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma (INCA, 2019). Entre eles, o câncer de endométrio é o tipo mais comum, sendo o quarto câncer mais frequente nas mulheres americanas (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018) e o sexto câncer, de corpo uterino, entre as mulheres no mundo (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2019), apresentando como média de idade ao diagnóstico os 60 anos (HOFF, 2013).

A etiologia precisa ainda é desconhecida alguns fatores de risco lhe são atribuídos como a estimulação estrogênica crônica (menarca precoce e ou menopausa tardia), nuliparidade, síndrome de Lynch, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão. O tipo histológico endometriode é o mais comum, porém o carcinoma seroso apresenta pior prognóstico, já que apresenta um grau elevado de agressividade “com alta propensão para disseminação linfática e intraperitoneal precoce” (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018, p.1211) e “maior risco de apresentação em estádios mais avançados” (KOSKAS *et al.*, 2021, p. 46).

Em geral sua sintomatologia inicial se dá por sangramento vaginal na pós-menopausa, corrimento vaginal, exame Papanicolau atípico e alterações no endométrio (espessamento) nas ultrassonografias de rotina. Em sua forma avançado pode apresentar sangramento urinário ou retal, dor, edema em membros inferiores, ascite, tosse (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018).

O corpo uterino possui uma rede linfática complexa, sendo sua drenagem realizada pelos troncos linfáticos que se acumulam nos paramétrios até os linfonodos pélvicos, assim como sua drenagem da porção mais profunda (porção superior do fundo e serosa) terminam nos linfonodos para-aórticos no abdômen superior. Órgãos adjacentes podem ser comprometidos por invasão por continuísmo como bexiga e reto e por sua drenagem, já especificada, implantes peritoneais não são incomuns. O tropismo tumoral (metástases a distância) é comum ocorrem para os pulmões, fígado e osso (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; KOSKAS *et al.*, 2021).

Assim como o câncer de colo uterino, o estadiamento é estabelecido pelo sistema FIGO (2021), sendo realizada, para o estadio cirúrgico, a histerectomia total extrafascial com salpingooforectomia bilateral e em casos de maior risco, de doença extrauterina, a combinação com a linfadenectomia completa. Consistindo em cânceres estágio inicial (estágio I e II);

cânceres localmente avançados (estádio III) e canceres avançado (estadio IV) (KOSKAS *et al.*, 2021). Os tratamentos propostos segundo o estadio podem ser observados na tabela 2.

**Tabela 2 - Tratamento corpo do útero (Endométrio)**

FIGO 2021			Tratamento Padrão	Tratamentos em pesquisa ou não consolidados	SUS
Estádio I	Tumor confinado ao corpo uterino	Doença Inicial	Histerectomia total extrafascial com salpingooforectomia bilateral. No fator de risco alto/Intermediário (quimio)radioterapia adjuvante. Para câncer seroso (todos os estágios) - quimioterapia adjuvante. No caso de doença volumosa, a terapia neoadjuvante seguida de uma histerectomia simples menos extensa.	Terapia hormonal progestogênica (grau 1 e/ou doença positiva para o receptor ER/PR)	- Cirurgia - Quimioterapia - Radioterapia de câncer ginecológico. - Braquiterapia de câncer ginecológico
IA (G1,2 ou 3)	Nenhuma ou menos de metade da invasão do miométrio				
IB (G1,2 ou 3)	Invasão igual ou superior a metade do miométrio				
II (G1,2 ou 3)	Tumor invade o tecido conectivo estromal da cérvix, mas não se estende além do útero	Doença Localmente Avançada	histerectomia total extrafascial com salpingooforectomia bilateral+ linfadenectomia completa. Seguido de combinação de quimioterapia adjuvante e/ou radioterapia Para câncer seroso (todos os estágios) - quimioterapia adjuvante. No caso de doença volumosa, a terapia neoadjuvante seguida de uma histerectomia simples menos extensa	cisplatina, carboplatina, doxorubicina, paclitaxel, 5-fluorouracil, ciclofosfamida, ifosfamida, topotecano, doxorubicina lipossomal peguilada, oxaliplatina, docetaxel, ixabepilona	- Cirurgia - Quimioterapia Paliativa do Carcinoma Epidermoide / Adenocarcinoma do Colo ou Corpo Uterino (corpo = endométrio) avançado (doença locorregional avançada, metastática ou recidivada) - Hormonioterapia Paliativa (receptor positivo) do Adenocarcinoma do Endométrio avançado (doença metastática, recidivada ou locorregional avançada)
III (G1,2 ou 3)	Disseminação local e/ou regional do tumor				
IIIA (G1,2 ou 3)	Tumor compromete a serosa e/ou anexos (extensão direta ou metástase)				
IIIB (G1,2 ou 3)	Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase) ou parametrial				
IIIC (G1,2 ou 3)	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (A citologia positiva deve ser relatada separadamente sem alterar o estágio).				
IIIC1 (G1,2 ou 3)	Gânglios pélvicos positivos				
IIIC2 (G1,2 ou 3)	Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos				
IV (G1,2 ou 3)	Tumor invade a mucosa da bexiga e/ou intestino e/ou metástases à distância	Doença Avançada	Cirurgia citorrredutora e/ou quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Para câncer seroso (todos os estágios) - quimioterapia adjuvante	Combinação (doxorubicina e/ou platina e paclitaxel)	
IVA (G1,2 ou 3)	Invasão tumoral da mucosa da bexiga e/ou intestino				
IVB (G1,2 ou 3)	Metástases à distância.				

Fonte: Elaborado pela própria autora com base nas definições de Koskas (2021) e Manual de Bases Técnicas – Oncologia (BRASIL, 2022).

### 2.3 CÂNCER DE OVÁRIO, TROMPA DE FALÓPIO E PERITÔNIO

O câncer de ovário é o oitavo mais incidente entre as mulheres no mundo e a sétima posição nas mulheres no Brasil (INCA, 2019; SUNG *et al.*, 2021). Sendo a oitava causa de morte por câncer nas mulheres no Brasil (SUNG *et al.*, 2021), apresenta como idade mediana ao diagnóstico, entre os 60 e 64 anos, tendo as mulheres mais velhas a propensão de apresentar diagnóstico com estadiamento avançado (INCA, 2019).

O câncer de ovário mais comum é o epitelial, representando aproximadamente 90% dos cânceres de ovário (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018). Surgindo do “epitélio celômico que envolve o ovário e compartilham uma origem embrionária comum com carcinomas primários do peritônio” (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018), sendo o subtipo mais comum a lesão serosa de alto grau que pode estar associado a mutações BRCA. (BEREK *et al.*, 2021; DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018). Os fatores de riscos associados perpassam pela idade, história familiar da doença (BRCA), infertilidade, fatores ambientais (alta taxas em países altamente industrializados), obesidade, fatores hormonais (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; INCA, 2019).

Novos dados incorporados aos sistemas de estadiamento, através de evidências moleculares, histológicas e genéticas, apontam que as malignidades das trompas não são tão raras como se presumia. Assim a recomendação é que esse grupo de malignidade seja considerado coletivamente e a inferência de uma origem ovariana ocorra, somente, quando seja claro este local de origem (BEREK *et al.*, 2021).

A drenagem locorregional é realizada pelos linfonodos ilíaco externo, ilíaco comum, hipogástrico, sacro lateral e para-aórtico, podendo corresponder assim as metástases loco-regionais mais comuns, assim como o peritônio, omento, vísceras pélvicas e abdominais, superfícies diafragmática e hepática. Não sendo incomum o envolvimento pleural (BEREK *et al.*, 2021).

Por ser um câncer com sintomas leves e ambíguos em estádios iniciais, cerca de 75% dos casos são diagnosticados em estádios avançados e a sobrevida em 5 anos, para todos os estádios, é inferior a 30% (HOFF, 2013). Nesse estágio (em geral III ou IV) os sintomas apresentados consistem em dor ou desconforto abdominal, irregularidades menstruais, dispepsia, flatulência, distensão abdominal, urgência urinária, aumento da frequência urinária, sensação de plenitude gástrica, ascite e sintomas respiratórios associados a ascite (aumento da pressão intra-abdominal, transudação de líquido para as cavidades pleurais) (BEREK *et al.*, 2021; HOFF, 2013).

Em geral os paciente portadores desse grupo de câncer recairá (retorno da doença) num tempo médio de 16 meses. E para as doenças resistentes ao tratamento com platina a recomendação é a manutenção de cuidados paliativos como manejo essencial (BEREK *et al.*, 2021). A tabela 3 demonstra as terapêuticas conforme estadiamento.

**Tabela 3 - Tratamento Câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio**

FIGO 2021		Tratamento padrão	Tratamentos em pesquisa ou não consolidados	SUS (2019)
<b>Estadiamento cirúrgico com laparotomia</b>				
Estágio I: Tumor confinado aos ovários ou trompas de Falópio		Estádio Inicial	Histerectomia abdominal total e salpingooforectomia bilateral.	É recomendado o tratamento cirúrgico isolado (histerectomia abdominal total com salpingooforectomia bilateral e omentectomia, avaliação e biópsia do peritônio diafragmático, goteiras parietocólicas, peritônio pélvico, amostragem ou linfadenectomia pélvica e de para-aórticos, além de lavado peritoneal para pesquisa de células malignas)
IA	Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta); nenhum tumor na superfície.			
IB	Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas de Falópio; nenhum tumor na superfície;			
IC	Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou trompas de Falópio, com qualquer um dos seguintes.			
IC1	Derramamento cirúrgico			
IC2	Cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou trompa de Falópio.			
IC3	Células malignas na ascite ou lacados peritoneais.			
Estágio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou trompas de Falópio com extensão pélvica (abaixo da borda pélvica) ou câncer peritoneal.		Estádio Avançado	Histerectomia abdominal total e salpingooforectomia bilateral seguido de quimioterapia adjuvante (platina + taxano ou platina isolada)	Recomendações iguais ao tratamento padrão
IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompas de Falópio e/ou ovários			
IIB	Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos			
Estágio III: Implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos inguinais ou retroperitoneais.		Estádio Avançado	Histerectomia abdominal total, salpingooforectomia bilateral, omentectomia e tentativa máxima de citorredução ideal.	Adição de Bevacizumab. Manutenção com inibidores de PARP. Inibidores de checkpoint imunológico. Recorrência -
IIIA1	Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (comprovado citologicamente ou histologicamente):			
IIIA1(i)	Metástase até 10 mm na maior dimensão			

IIIA1(ii)	Metástase com mais de 10mm em sua maior dimensão.		Seguido e/ou precedido de Quimioterapia (platina + taxano ou platina isolada).	- Pesquisa Clínica -Citorredução - Gencitabina -Doxorrubicina - Topotecano -Taxano isolado - Inibidor de PARP (rucaparib e olaparibe (aprovado pelo FDA nos EUA para doença recorrente e mutação BRCA politratados)	
IIIA2	Envolvimento peritoneal microscópico extra pélvico (acima da borda pélvica) com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos				
IIIB	Implantes do peritônio abdominal $\leq$ 2cm; linfonodos negativos.				
IIIC	Implantes do peritônio abdominal $>$ 2cm e/ ou linfonodos inguinais ou retroperitoneais positivos.				
Estágio IV: Metástase à distância, excluindo metástases peritoneais.					
IVA	Derrame pleural com citologia positiva				
IVB	Metástases parenquimatosas e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e nódulos fora da cavidade abdominal)				

Fonte: Elaborado pela própria autora com base nas definições de Berek (2021), DDT Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário (BRASIL, 2019) e Manual de Bases Técnicas – Oncologia (BRASIL, 2022).

## 2.4 MELANOMA CUTÂNEO

No Brasil é o 19º câncer mais incidente e o 21º em mortalidade por câncer (SUNG *et al.*, 2021). O melanoma apresenta-se mais na população branca do que as afrodescendentes, asiáticas ou hispânicas (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018), com incidência ligeiramente predominante em homens, entre 57 e 64 anos (DIMITRIOU *et al.*, 2018).

A distribuição anatômica da doença apresenta no sexo masculino a predominância de lesões nas costas e na região da cabeça e pescoço. No sexo feminino sua apresentação se dá nos membros inferiores (geralmente abaixo do joelho). Ainda quanto a apresentação da doença, nas populações não brancas vemos uma maior incidência na localização acral (subungueal, palmar, plantar e mucosas (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018).

O melanoma cutâneo tem origem neuroectodérmica, formando-se a partir dos melanócitos que migram da crista neural para toda a epiderme, durante a embriogênese. Essa origem facilita sua capacidade de disseminação, tornando-o tumor maligno da pele com maior agressividade, por apresentar grande capacidade de invasão e metastatização. (HOFF, 2013, p. 2367).

O melanoma surge da transformação maligna do melanócito, célula responsável pela produção do pigmento melanina. Os melanócitos precursores surgem na crista neural e, à medida que o feto se desenvolve, migram para várias áreas do corpo, incluindo a pele, meninges, membranas mucosas, esfôfago superior e olhos. Os melanomas podem surgir de qualquer uma dessas localizações através da transformação maligna dos melanócitos residentes. De longe, a localização mais comum é a pele com folículos pilosos que surgem dos melanócitos na junção dérmica/epidérmica. (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018, p. 1643).

Apresenta como fatores de risco a exposição prolongada à luz ultravioleta, traços físicos como “cabelos loiros ou ruivos, olhos verdes ou azuis, presença de múltiplos (>100) nevos melanocíticos e cinco ou mais nevos atípicos”, predisposição familiar (com ou sem mutações genicas – ex: CDKN2A, MITF E318K), xeroderma pigmentoso (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018, p. 1643).

O tipo mais predominante de melanoma é o de disseminação superficial, que representa cerca de 60 a 70% (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018; HOFF, 2013) das apresentações de melanoma. É típico para o tronco e extremidades, exceto em locais acrais e comumente associado à exposição ao sol.

Genomicamente o melanoma cutâneo apresenta-se em quatro subtipos com base no padrão dos genes significativamente mutados mais prevalentes: mutante BRAF, mutante RAS, mutante NF1 e triplo tipo selvagem. E a compreensão destes “tornou-se um dos pilares dos

avanços no manejo da doença avançada e pode ter um papel cada vez maior no manejo do melanoma em estágio inicial” (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018, p. 1643).

Em geral os melanomas não são diagnosticados até que sejam sintomáticos e, embora os sintomas de sangramento, coceira, dor e ulceração sejam dignos de nota, geralmente apontam crescimento vertical profundo e são características de um diagnóstico tardio, não precoce. Já os sintomas de doença avançada podem se apresentar através de cefaleia, dores ósseas, perda de peso, sintomas gastrointestinais (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2018).

Tabela 4 - Melanoma cutâneo

AJCC 8 (2018)				Tratamento padrão	Tratamentos em pesquisa ou não consolidados	SUS
<b>Estadiamento: biópsia excisional</b>						
Estádio 0	pTis (*) Melanoma in situ	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	reexcisão de espessura total	x	Ressecção ampla (margem 0,5 - 1,0cm)
<b>Estádio I – Sobrevida em 10 anos – 90%</b>						
Estádio IA	pT1a Não ulcerado e < 0,8 mm	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	Ressecção ampla (margem 1,0cm)	x	Excisão com margens ampliadas, para estádios > IB (T2a) – Discutir e considerar avaliação de linfonodo sentinela. O tratamento cirúrgico é curativo em 70% a 90% dos casos
	pT1b Não ulcerado e < 0,8 mm ou 0,8 - 1,0 mm com ou sem ulceração	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase		Avaliação de linfonodo sentinela e considerar inclusão em pesquisa clínica.	
Estádio IB	pT2a > 1,0 -2,0 e não ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	Ressecção ampla (margem 1,0-2,0 cm)	Considerar inclusão em pesquisa clínica.	
<b>Estádio II – Sobrevida em 10 anos – 60%</b>						
Estádio IIA	pT2b > 1,0 -2,0 e ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	Excisão ampla com margem de 2 cm e SNBx		Excisão com margens ampliadas, para estádios > IB (T2a) – Discutir e oferecer avaliação de linfonodo sentinela.
	pT3a > 2,0 -4,0 e não ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase			
Estádio IIB	pT3b > 2,0 -4,0 e ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	excisão ampla com margem de 2 cm e SNBx + terapias de HDI e interferon peguilado (IFN)		
	pT4a > 4,00 e não ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	excisão ampla com margem de 2 cm e SNBx	considerar inclusão em pesquisa clínica ou uso de IFN (mesmo aprovado)	
Estádio IIC	pT4b > 4,00 e ulcerado	N0 Linfonodo Negativo	M0 Sem Metástase	excisão ampla com margem de 2 cm e SNBx + CLND + IFN		
<b>Estádio III – Sobrevida em 10 anos – 45%</b>						
Estádio IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a 1-3 linfonodos ocultos clinicamente e sem presença de	M0 Sem Metástase	excisão ampla com margem de 2 cm e SNBx + CLND O IFN - $\alpha$ 2b peguilado foi aprovado	Lesões recorrentes irressecáveis devem ser consideradas para radioterapia, terapia intralesional	Excisão com margens ampliadas. Avaliação de linfonodo sentinela e Dissecção linfonodal completa.

		doença em trânsito ou metástase microssatélite.		pelo FDA em 2011 Terapia sistêmica (Anti-PD-1e/ou Anti-CTLA-4 Combinados para qualquer linha de tratamento sistêmico) BRAF/MEK Inhibitors Plus Checkpoint Immunotherapy Triplet Combinations for first-line systemic therapy	com talimogene laherparepvec (T-VEC), terapia sistêmica ou pesquisa clínica.	Em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomendou a incorporação no SUS da alfainterferona para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III
Estádio IIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c 1- 3 linfonodos clinicamente detectáveis e sem presença de doença em trânsito; 1 linfonodo oculto ou detectável clinicamente com doença em trânsito ou metástase microssatélite.	M0 Sem Metástase			
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c 1-3 linfonodos ocultos clinicamente e sem presença de doença em trânsito ou metástase microssatélite; 1 linfonodo oculto ou detectável clinicamente com doença em trânsito ou metástase microssatélite.	M0 Sem MET			
Estádio IIC	pT1b-4b	N1b, 2b 1 linfonodo clinicamente detectável e sem presença de MET em trânsito ou microssatélite; 2 - 3 linfonodos, um dos quais pelo menos foi clinicamente detectado e sem presença de doença em trânsito ou metástase microssatélite.	M0 Sem MET			
	Qualquer pT	N3 > 4 linfonodos regionais acometidos por melanoma ou metástases em trânsito, satélites ou microssatélites com > 2 linfonodos acometidos, ou qualquer número de linfonodos coalescentes, fixos entre si ou a outras estruturas, com ou sem metástases em trânsito, satélites ou microssatélites.	M0 Sem Metástase			

Estádio IV – Sobrevida em 10 anos – 10%	Qualquer pT	Qualquer N	M1 Metástase a distância.	cirurgia para ressecção de oligometástases e/ou Terapia sistêmica (Anti-PD-1e/ou Anti-CTLA-4 Combinados para qualquer linha de tratamento sistêmico) BRAF/MEK Inhibitors Plus Checkpoint Immunotherapy Triplet Combinations for first-line systemic therapy	Dacarbazina / Temozolamida/ Fotemustina/ IFN / interleucina-2 (IL-2)/ Anticorpo bloqueador CTLA-4 / Anticorpo bloqueador PDL-1/ Inibidores de BRAF/ Inibidores de MEK	A Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020, tornou pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (Nivolumabe e pembrolizumabe) para tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, conforme a assistência oncológica no SUS. Cuidado Paliativo sugerido e radioterapia paliativa. Demonstrativo de inferioridade da Dacarbazina
---	-------------	------------	------------------------------	--	--	--

Fonte: Elaborado pela própria autora com base nas definições de AJCC 8 (2018), DDT Melanoma Cutâneo (BRASIL, 2022) e Manual de Bases Técnicas – Oncologia (BRASIL, 2022).

No Brasil temos como publicação, sobre as recomendações para o tratamento dos cânceres anteriormente descritos, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. (BRASIL, 2021, p. 1).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando que o financiamento é repassado como procedimento para o atendimento aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica. (BRASIL, 2021, p. 1).

Sendo assim, podemos notar uma lacuna no fornecimento de diretrizes gerais para nortear tratamento dos cânceres, neste descritos, no âmbito nacional. Não conseguimos localizar um protocolo clínico e/ou diretrizes terapêuticas para as neoplasias de colo de útero e corpo uterino.

Para o câncer de colo de útero foi publicado as “Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero” sendo sua última edição em 2016 (INCA, 2016) a qual contempla orientações desde a rastreabilidade nos níveis de atenção primária à saúde até o encaminhamento aos níveis seguintes de atenção (secundária e terciária) em caso diagnóstico com citopatológico in situ ou invasor. Porém, sem contemplar as recomendações para o tratamento ou estadiamento destes. Quanto os cânceres do corpo uterino não encontramos nenhum documento que norteie o diagnóstico e tratamento dele.

Os cânceres de ovário apresentam diretrizes publicadas em forma de portaria (BRASIL, 2019), que na visão desta autora, mais demonstram a tradução de recomendações internacionais para doença avançada/ recorrente do que definições claras de uma diretriz. Sua redação é prolixa e difere do padrão de publicação de diretrizes que em geral são mais concisas, precisas e sistemáticas.

Para o manejo da doença avançada/ recorrente de ovário, a diretriz não apresenta uma real adequação à realidade brasileira. Possui recomendações de medicamentos, que poucos meses após a sua publicação, teve sua incorporação no SUS negada (como no caso o uso do

Bevacizumabe) e ainda recomenda inclusão em pesquisas clínicas que, muitas vezes, utilizam medicamentos não incorporados ou ainda medicamentos não avaliados para incorporação ao SUS. Devido a data de publicação, ainda não incluem o diálogo de novas terapias (atuais) aprovadas em instâncias sanitárias internacionais.

As diretrizes terapêuticas de melanoma (BRASIL, 2022) são claras e coesas, bem clássico no que se refere a um *guideline*. Porém sugerem procedimentos aos quais o SUS ainda não fez menção de incorporação, como exemplo a testagem de mutação BRAF. Elas não possuem previsão ou sugestão de uso de medicamentos alvos para esta mutação. Essas diretrizes apresentam o manejo terapêutico dos recém incorporados medicamentos da classe Anti-pd1 (BRASIL, 2020). Porém eles ainda não se encontram disponíveis em todos os hospitais e Institutos oncológicos.

Um dado que “chamou atenção” foi a composição dos autores destas diretrizes, ela tem a colaboração de um hospital fora da rede pública e não consta como membro colaborador o Instituto Nacional de Cancer que “é o órgão auxiliar do Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil.”(INCA, 2022a, p. 1).

A lacuna de informação de diretrizes terapêuticas, interfere na quantidade e qualidade das informações a serem difundidas aos usuários do sistema. A equipe de saúde tende a procurar os conhecimentos nos padrões de tratamento realizados internacionalmente que por muitas vezes, não exprimem a realidade vivenciada pelo paciente. Tangendo ao paciente o conhecimento revelado pelos profissionais da saúde ou dos meios de comunicação que corroboram com a propagação das informações genéricas.

Fica a sensação de que temos no Brasil, mais publicações de caráter individual do que confecções de diretrizes e/ou recomendações dos órgãos normativos. E ainda que as diretrizes estejam presentes, a elaboração destas não são direcionadas a contemplar as patologias conforme os números epidemiológicos destas no país.

### **3 VULNERABILIDADE NA ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

Para discutirmos a Vulnerabilidade em pesquisa clínica antes temos que entender em que contexto a mesma se insere. Os debates éticos em pesquisa comumente são alicerçados na abordagem Principlista do Relatório Belmont e em geral em torno do princípio de respeito a autonomia.

Para os fundamentos éticos e legais, o consentimento livre e esclarecido tem 2 objetivos específicos na pesquisa clínica: Respeitar e promover a autonomia do paciente e informá-los de quaisquer tipos de danos/ prejuízos. A Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (2012, p. 5) , entende por Processo de Consentimento Livre e Esclarecido “todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.”

Os participantes de pesquisa clínica obtêm acesso às informações da pesquisa através do processo de consentimento podendo assim efetuar sua tomada de decisão voluntária e autônoma. Raymundo (2007) afirma que isto é extremamente relevante pois possibilita que o futuro participante, seja capaz de receber e compreender as informações para então tomar sua decisão.

Segundo Holm (1995, p. 269 ) “o processo de tomada de decisão em saúde tem sido gradualmente voltado para um modelo legalista onde os pacientes e os profissionais de saúde são vistos mais como adversários potenciais e menos como coparticipantes em potencial”.

Almeida (1999, p. 74) ressalta que “nenhum indivíduo, em princípio, está completamente livre de influências externas (a família ou a comunidade moral a qual pertence)” e que o “princípio do consentimento envolveria mais do que a simples obtenção da permissão do paciente para intervir em seu corpo e, ainda, pode envolver diferentes contextos e valores conflitantes”. Em adição temos a máxima que, o princípio de respeito à autonomia “requer mais que a obrigação de não intervenção em assuntos pessoais, porque inclui a obrigação de manter a capacidade de escolha autônoma em pessoas que estejam com receios e outras condições que debilitam ou interrompam a ação autônoma” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 125).

Para Raymundo (2007, p.13) alterações na autonomia (restrição parcial ou total) ou sua condição de membro de um grupo vulnerável, pode afetar a voluntariedade ou pela sua condição de membro de um grupo vulnerável. Assim a “voluntariedade é a possibilidade de

escolher no seu melhor interesse, livre de pressões externas, garantindo a livre escolha por uma das alternativas propostas”. Para ele o

importante é diferenciar um valor ou crença pessoal de uma situação de coerção por terceiros, de constrangimento no ato de optar por uma das alternativas. Isto é extremamente relevante quando se consideram os grupos de pessoas vulneráveis, [...], a voluntariedade deve ser considerada não como uma pré-condição, mas, como uma construção ao longo de todo o processo de consentimento. (RAYMUNDO, 2007, p. 23).

Para Baylis *et al.* (2018, p. 201) os “humanos se desenvolvem dentro de contextos históricos, sociais e políticos e só se tornam pessoas através do engajamento e interações com outras pessoas”. A tomada de decisão muitas vezes não é formada por “um conjunto de valores claros e bem ordenados que possam ser aplicados racionalmente”. O que ela defende é que este caminho se dá através das relações com os outros pois assim é que se determina “quem somos e o que somos” (BAYLIS; KENNY; SHERWIN, 2008, p. 201).

De forma geral os procedimentos do processo de consentimento são intensamente debatidos e avaliados. Mas o que propomos é uma avaliação do contexto no qual esses futuros participantes estão inseridos, não somente as informações pertinentes e inseridas no processo de consentimento. Esses contextos vão de alguma forma influenciar a tomada de decisão destes e podem demonstrar a inserção das vulnerabilidades.

A vulnerabilidade como conceito ainda apresenta uma ampla discussão acadêmica e vem ganhando significados abrangentes nas últimas décadas. Sua noção geral está relacionada ao relacionada ao verbo latino 'vulnerare' (ferir) e ao substantivo 'vulnus' (ferir). Sendo assim, é aquele que se encontra suscetível a ser ferido ou sofrer danos, receber ataques ou ainda ser fisicamente ou emocionalmente ferido (TEN HAVE, 2016; ZAGORAC, 2016).

Para entendermos o conceito que utilizamos atualmente, visitaremos as normativas em ética, tais como: Relatório Belmont, as Diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), a Declaração de Helsinque, Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. E ainda alcançarmos a expansão do conceito de vulnerabilidade através das críticas acadêmicas.

### 3.1 AS NORMATIVAS

O Relatório Belmont (1979) foi um dos primeiros documentos éticos a introduzir o que mais tarde conceituou-se como vulnerabilidade utilizada nas normativas atuais. Este, foi elaborado pela Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos de Pesquisa Biomédica e Comportamental dos Estados Unidos, criada após os escândalos públicos das pesquisas médicas com seres humanos ocorridas na época e como parte da Lei de Pesquisa Nacional americana (*National Research Act*) “encarregando assim essa comissão de estudar problemas específicos, como pesquisas com o feto humano, crianças, prisioneiros e "mentalmente enfermos"” (LEVINE *et al.*, 2004, p. 45).

São apresentados três princípios norteadores para a condução das pesquisas médicas, respeito às pessoas, beneficência e justiça, os quais fomentaram o início da discussão sobre vulnerabilidade. Sua noção fundamental de vulnerabilidade é baseada no “status de dependência e sua capacidade frequentemente comprometida de consentimento livre” no tocante ao respeito às pessoas, quanto ao risco infere que pesquisas com populações vulneráveis devem ser devidamente justificadas.

No que tange ao princípio de justiça, os encargos e benefícios da pesquisa podem ser injustamente distribuídos, assim os pesquisadores devem atentar quanto ao cumprimento da justiça distributiva na seleção dos sujeitos da pesquisa. O Relatório lista os primeiros exemplos de grupos vulneráveis – minorias raciais, economicamente desfavorecidos, muito doentes e institucionalizados (U.S. NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, 1979).

As Diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) foram criados em 1949 com o intuito de promover atividades internacionais nas ciências biomédicas, formulando diretrizes éticas internacionais para pesquisa biomédica. Desde então foram reportadas diversas diretrizes que provinham de mesas redondas e conferências, porém somente em 1982 com a emissão da Proposta de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, que as Diretrizes do CIOMS utilizaram a noção de vulnerabilidade. Sendo o “o primeiro documento internacional que se refere explicitamente à vulnerabilidade em um título do texto e que faz mais do que simplesmente mencioná-la” (TEN HAVE, 2016, p. 50).

Assim como o Relatório Belmont vinculam a vulnerabilidade a capacidade comprometida de consentir seja por incapacidade ou por dependência ou subordinação dos

sujeitos da pesquisa (SCIENCES, 1991; TEN HAVE, 2016; ZAGORAC, 2016). E aumenta a exemplificação de vulnerabilidade além do que foi proposto no Relatório Belmont – crianças, mulheres grávidas e lactantes, mentalmente enfermos, ampliando para “outros grupos sociais vulneráveis” o qual incluía “membros de um grupo hierarquicamente estruturado” (estudantes de medicina e enfermagem, funcionários da indústria farmacêutica e membros das forças armadas) (SCIENCES, 1991).

As Diretrizes foram sendo atualizadas concomitante à contextualização com a vulnerabilidade. Em 1991 a publicação “Diretrizes internacionais para revisão ética de pesquisas epidemiológicas” atribui à vulnerabilidade o status de um princípio, ou seja, a vulnerabilidade foi incluída, juntamente com o princípio da autonomia, no princípio geral de respeito pelas pessoas. O mesmo documento trata das regras de justiça distributiva quando sujeitos ou populações vulneráveis são incluídos na pesquisa (SCIENCES, 1991). Ainda demonstra uma preocupação com a influência indevida, incentivos para participar e dependência. Assim ele não mais apresenta uma lista de grupos ou pessoas vulneráveis, mas aponta que os indivíduos/grupos que sofrem essas ações são tidos como vulneráveis.

As Diretrizes propostas de 1982 foram revisadas e substituídas pelas Diretrizes Internacionais do CIOMS apresentada em sua segunda versão no ano de 1993, a terceira no ano de 2002 e a quarta versão em 2016. Neste processo a vulnerabilidade perdeu o status de princípio, mas ganhou uma diretriz própria, o escopo do conceito foi ampliado e ainda mais grupos foram identificados como vulneráveis (ZAGORAC, 2016).

As Diretrizes do CIOMS de 2002 insere quanto ao princípio de justiça, a responsabilidade de patrocinadores e pesquisadores quanto “a de práticas que possam piorar condições injustas ou contribuir para novas desigualdades. Tampouco devem tirar proveito da relativa incapacidade de países de poucos recursos ou populações vulneráveis de proteger seus próprios interesses” (CIOMS, 2002, p. 9).

Esta mesma diretriz apresenta um *guideline* (Diretriz 13) exclusivo para tratar de pesquisas envolvendo pessoas vulneráveis. E que trata e requer “[j]ustificativa [...] para convidar indivíduos vulneráveis para servir como sujeitos de pesquisa e, se eles forem selecionados, os meios de proteger seus direitos e bem-estar devem ser estritamente aplicados” (CIOMS, 2002, p. 42).

Nesta diretriz apresenta agora uma definição de pessoal vulnerável:

Pessoas vulneráveis são aquelas que são relativamente (ou absolutamente) incapazes de proteger seus próprios interesses. Mais formalmente, eles podem ter poder,

inteligência, educação, recursos, força ou outros atributos necessários insuficientes para proteger seus próprios interesses. (CIOMS, 2002, p. 43).

Esta versão também expõe uma lista de grupos vulneráveis já citados nas versões anteriores acrescidos de vários outros:

idosos, residentes de lares de idosos, pessoas que recebem benefícios de bem-estar ou assistência social e outras pessoas pobres e desempregadas, pacientes em salas de emergência, alguns grupos de minorias étnicas e raciais, pessoas sem-teto, nômades, refugiados ou deslocados, prisioneiros, pacientes com doenças incuráveis, indivíduos politicamente impotentes e membros de comunidades não familiarizadas com os conceitos médicos modernos, [...], pessoas com doenças graves, potencialmente incapacitantes ou com risco de vida... (CIOMS, 2002, p. 43).

A versão de 2009 do “Diretrizes internacionais para revisão ética de pesquisas epidemiológicas” mantém a proposta das diretrizes CIOMS 2002. Na quarta versão de 2016 apresenta logo em suas considerações, baseadas em publicações recentes, “que a vulnerabilidade não pode mais ser aplicada a grupos inteiros” sendo assim “as Diretrizes se concentram nas características que levam a considerar certos grupos como vulneráveis e nas proteções específicas que são necessárias nessas situações” (CIOMS, 2016, p. xi).

A Diretriz 15 trata de pesquisa envolvendo pessoas e grupos vulneráveis. Ela apresenta uma expansão do conceito de vulnerabilidade em suas considerações gerais. Ela ainda não deixa de apresentar uma lista de grupos vulneráveis, mas enfatiza que tradicionalmente a vulnerabilidade na pesquisa tem rotulado classes inteiras de indivíduos como vulneráveis, mas que a proposta deste busca evitar esta tradição.

grupos e indivíduos vulneráveis “podem ter uma probabilidade maior de serem injustiçados ou de incorrer em danos adicionais”. Isso implica que a vulnerabilidade envolve julgamentos sobre a probabilidade e o grau de dano físico, psicológico ou social, bem como uma maior suscetibilidade a fraude ou quebra de sigilo. É importante reconhecer que a vulnerabilidade envolve não apenas a capacidade de fornecer consentimento inicial para participar de pesquisas, mas também aspectos da participação contínua em pesquisas de pesquisa. (CIOMS, 2016, p.57).

A Declaração de Helsinque foi elaborada e adotada em 1964. Ela foi organizada pela Associação Médica Mundial (World Medical Association – WMA) com o intuito de estabelecer princípios éticos para pesquisa médica.

Após sua primeira versão em 1964 a Declaração sofreu sete revisões ao longo do tempo, mas somente a versão do ano 2000 (quinta versão) trouxe conteúdo explícito sobre

vulnerabilidade, assim como relaciona o princípio de respeito as pessoas e a preocupação com o consentimento livre de coações:

Algumas populações de pesquisa são vulneráveis e precisam de proteção especial. As necessidades específicas das pessoas em desvantagem econômica e médica devem ser reconhecidas. Atenção especial também é necessária para aqueles que não podem dar ou recusar consentimento para si próprios, para aqueles que podem estar sujeitos a dar consentimento sob coação, para aqueles que não se beneficiarão pessoalmente da pesquisa e para aqueles para quem a pesquisa é combinada com cuidados. (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2000, p. 3043, tradução nossa).

Ela ainda traz em seu escopo cinco potenciais grupos de vulneráveis: os desfavorecidos clínica e economicamente, aqueles que não podem dar ou recusar consentimento para si próprios, os que podem estar sujeitos a coação, aqueles que não se beneficiarão pessoalmente da pesquisa e aqueles para quem a pesquisa é combinada com cuidados médicos (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2000; ZAGORAC, 2016).

A revisão de 2008 revisou o conteúdo sobre vulnerabilidades na introdução. O texto não lista mais os grupos vulneráveis. Menciona dois critérios, nomeadamente a incapacidade ou recusa de dar consentimento e a vulnerabilidade à coerção ou a influência indevida. Em contrapartida a vulnerabilidade é referida nos princípios. O Artigo 17 estipula as consequências de pesquisa médica com grupos vulneráveis. Sendo a pesquisa eticamente justificada se atender às necessidades e prioridades de saúde desta população e se eles obtiverem benefícios potenciais desta (TEN HAVE, 2016).

A sétima versão (2013) exhibe alguns princípios específicos para “grupos e indivíduos vulneráveis” trazendo a definição destes como aqueles que “podem ter uma probabilidade maior de sofrerem danos ou de incorrerem em danos adicionais” e ressalta que estes devem receber a proteção (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013, p. 2192). Ainda mantém a rotulação dos grupos vulneráveis, porém distancia-se da conexão de vulnerabilidade com incapacidade de consentimento informado. O que é ressaltado é o potencial aumento de danos que estes podem sofrer.

A Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, legitimada em 2005 pela 33ª sessão da Conferência Geral da UNESCO, traz em seus princípios a vulnerabilidade humana e integridade pessoal. Esta apresenta-se no Artigo 8 como “Na aplicação e avanço do conhecimento científico, prática médica e tecnologias associadas, a vulnerabilidade humana deve ser levada em consideração. Indivíduos e grupos de vulnerabilidade especial devem ser protegidos e a integridade pessoal de tais indivíduos respeitada” (UNESCO, 2006, p. 8) e no

Artigo 24, incluso na seção “Promoção da Declaração” aponta a questão de solidariedade quanto aos Estados promoverem respeito e solidariedade para “aqueles a quem a doença ou a deficiência, ou outros fatores pessoais, sociais ou ambientais tornam vulneráveis, e aos de recursos mais limitados” (UNESCO, 2006, p. 11).

Segundo Zagorac (2016) existem alguns pontos a serem considerados na declaração universal: a vulnerabilidade está cotejada à integridade pessoal e apresenta-se como um princípio; os vulneráveis devem ser protegidos; as fontes de vulnerabilidade podem ser internas (doenças) ou externas (condições sociais ou ambientais).

Em 2013 a UNESCO publicou um relatório complementar a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos com foco específico na vulnerabilidade o “Princípio do Respeito à Vulnerabilidade Humana e Integridade Pessoal”, elaborado pelo Comitê Internacional de Bioética (IBC) da UNESCO tendo suas discussões a temática iniciadas em 2008. Este vem aclarando as diferenças conceituais de vulnerabilidade e vulnerabilidade especial utilizadas na Declaração Universal da UNESCO. A vulnerabilidade é definida de forma mais ampla como sendo “uma característica essencial da natureza humana e pode, portanto, aumentar a consciência de um destino e responsabilidade comuns”. Quanto a vulnerabilidade especial, tópico o qual o relatório trata em seu conteúdo, é definida como “condições que, mais ou menos diretamente, afetam a capacidade de viver como pessoas livres e autônomas” (UNESCO, 2013, p. 6).

No escopo deste relatório destaca-se determinantes da vulnerabilidade especial. Este reforça a característica inevitável da condição humana de ser vulnerável, mas amplia este quando acrescenta a “vulnerabilidade especial” e ressalta que nós podemos ser considerados vulneráveis em determinadas situações, mas em outras não, ressaltando assim que a “vulnerabilidade não pode ser considerada um conceito único”.

O Relatório ainda se posiciona a respeito das críticas de alguns bioeticistas entre o conceito se amplo demais a ponto de ser impossível sua aplicação ou restrito demais deixando de fora importantes grupos de vulneráveis. Ela ressalta que apesar dessa discussão a vulnerabilidade ainda assim é fácil de reconhecer quando ela surge e ressalta o Artigo 3 da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos no qual é apontado que devemos respeitar principalmente a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais.

Com isso ambos os documentos avançam e relacionam a vulnerabilidade também com a integridade e não só mais com a autonomia como vimos nas definições, de vulneráveis ou vulnerabilidade, ao logo dos anos.

Quando nossa liberdade é prejudicada, seja por circunstâncias adversas ou por ações alheias, sentimos uma “ferida” em nossa identidade, em seu valor e dignidade. A preservação da integridade implica proteção contra esses tipos de intrusões, a capacidade de “dizer não” a qualquer tipo de violação de nossa liberdade ou a qualquer tipo de exploração de nosso corpo e meio ambiente. (UNESCO, 2013, p. 12, tradução nossa).

### 3.2 EXPANSÃO DO CONCEITO

Vimos anteriormente que as diretrizes e normativas éticas foram revistas com o passar dos anos. O desenvolvimento deste conceito nas normativas tiveram embasamento nas discussões acadêmicas ocorridas paralelamente a estes. Em concordância com Henk Have (2015) observamos que existem duas grandes correntes de discussão do conceito: a com base na filosofia e a baseada em política.

Pelo aspecto filosófico, a vulnerabilidade é uma característica essencial do ser humano já que este é caracterizado pela fragilidade e finitude. Do ponto de vista político, as condições socioeconômicas podem expor determinadas pessoas a danos. Ambas promovem alguns pontos em comum: “existem dois tipos básicos de vulnerabilidade; a categorização de grupos e populações como vulneráveis carece de sutileza e implicações de vulnerabilidade devem ser mais bem especificadas” (TEN HAVE, 2015, p. 397).

Ao longo dessa discussão podemos observar que o ponto principal é a natureza frágil do ser humano que refere a “um caráter universal e persistente dos seres humano” (HOFFMASTER, 2006; HURST, 2015; KOTTOW, 2005; LUNA, 2009; NEVES, 2009; RENDTORFF; KEMP, 2000; RUOF, 2004; WENDLER, 2017). “Os seres humanos estão mal equipados com seus instintos e sua natureza é incompleta, onde reside seu potencial de florescimento, mas também sua vulnerabilidade” (KOTTOW, 2005, p. 282). Determinadas concepções de vulnerabilidade têm seu alicerce nessa concepção e sugerem que, considerando essa condição, o conceito além de ser muito amplo (COLEMAN, 2009; GRINNELL, 2004; LEVINE *et al.*, 2004; WENDLER, 2017), perde o poder de identificação dos que se encontram em situação “exacerbadoras” da vulnerabilidade.

Em concordância com Martin, Tavaglione e Hurst (2014) quando dizem que a controvérsia em torno da base conceitual filosófica “se a vulnerabilidade é propriedade de todos os seres vivos ou apenas de alguns” passou a existir “devido à falta de análise conceitual”, e sugerem uma expansão do conceito:

Qualquer definição de indivíduos particularmente vulneráveis que precisam de proteção especial precisa ser incorporada a um entendimento mais amplo de vulnerabilidade: isto é, vulnerabilidade como uma propriedade intrínseca permanente de todos os seres com certos tipos de interesse, mas com diferentes probabilidades de manifestação. (MARTIN; TAVAGLIONE; HURST, 2014, p. 55).

Os acadêmicos foram incorporando a dualidade das bases conceituais, política e filosófica, em seus discursos. Segundo Henk Have (2015) utilizando-se das táticas de refutar ou redefinir a definição. Os conceitos e significações de vulnerabilidade referidos abaixo demonstram as diferentes noções de vulnerabilidade e corrobora com a crítica que o conceito de vulnerabilidade na bioética é diversificado, a literatura apresenta alguns pares de conceitos, mas a maioria destes baseiam-se na etimologia da palavra: ser ferido (CUNHA; GARRAFA, 2016). “Portanto, existe uma desconexão entre a vulnerabilidade como uma propriedade dinâmica, emergente da literatura acadêmica, e a vulnerabilidade como uma propriedade do grupo encontrada em muitas diretrizes de ética em pesquisa” (RACINE; BRACKEN-ROCHE, 2019, p. 3).

Nenhum de nós é invencível; todos nós somos vulneráveis, de maneiras semelhantes no início de nossas vidas e, posteriormente, de maneiras diferentes em momentos diferentes em circunstâncias diferentes. Todos nós, portanto, precisamos da proteção - e da aplicação legal - da moralidade. (HOFFMASTER, 2006, p. 43).

Aqueles que carecem de direitos e liberdades básicos que os tornam particularmente abertos à exploração. (ZION; GILLAM; LOFF, 2000, p. 615).

No fundo, vulnerabilidade é uma certa precariedade na condição de sujeito: um estado de ser aberto ou especialmente exposto a algo prejudicial ou indesejável, uma via potencial de ataque. (KIPNIS, 2003, p. 108-109).

Assim, podemos definir as vulnerabilidades que nos interessam como aquelas circunstâncias especiais do candidato-sujeito que põem em questão a eficácia do consentimento na efetivação da permissividade da pesquisa. (KIPNIS, 2004, p. 219).

Vulnerabilidade pode ser reduzida por igual proteção a todos os membros da sociedade sob um princípio de justiça. A susceptibilidade é um determinado estado de miséria e, portanto, só pode ser reduzida ou neutralizada por medidas que sejam a) especificamente concebidas contra a miséria em questão, e b) ativamente aplicadas. Os suscetíveis, como os doentes, requerem tratamento direcionado para amenizar sua miséria. (KOTTOW, 2003, p. 463).

Ser vulnerável significa enfrentar uma probabilidade significativa de incorrer em um dano identificável, ao mesmo tempo que carece substancialmente de capacidade e / ou meios para se proteger. (SCHROEDER; GEFENAS, 2009, p.117).

Em nossa opinião, a vulnerabilidade 'mais do que comum' acarreta um risco maior de danos e erros. Caracterizamos as diferentes fontes de vulnerabilidade em termos de três categorias sobrepostas: inerente, situacional ou patogênica. (LANGE; ROGERS; DODDS, 2013, p. 336).

A vulnerabilidade geral está, portanto, intrinsecamente ligada à liberdade, plasticidade e desenvolvimento humanos. Sem esse impulso positivo, a vulnerabilidade seria patologia, um defeito inerente à constituição humana, uma falha original que sempre assombrará os seres humanos. (TEN HAVE, 2015, p. 403).

Vulnerabilidade como um “potencial aumentado onde os interesses não podem ser protegidos”. (AGRAWAL, 2003, p. S26).

Mas se tratando de ética em pesquisa com seres humanos, as normativas e os conceitos acadêmicos incluem como essência a “impossibilidade ou interferência” no processo de consentimento. As normativas, em geral, fazem isso listando grupos ou subgrupos como vulneráveis, como vimos anteriormente. No meio acadêmico passou a existir discussões sobre a aplicabilidade dessas características “rotuladoras” (COLEMAN, 2009; LUNA, 2009; SOLBAKK, 2011) e a expansão para a compreensão dos potenciais causadores de vulnerabilidade para além da coerção, exploração e conseqüentemente o dano. Como vemos nas alusões abaixo:

Assim, embora a vulnerabilidade seja uma propriedade intrínseca, suas condições de manifestação são relacionais: uma manifestação de vulnerabilidade ocorre devido a alguma interação do indivíduo vulnerável com o mundo. (MARTIN; TAVAGLIONE; HURST, 2014, p. 62).

Nesse contexto, uma pessoa vulnerável pode ser vista como alguém que corre o risco de ser inscrito em pesquisas, o que viola uma ou mais premissas básicas do negócio. Este risco pode surgir de diferentes fontes. Em primeiro lugar, algumas vulnerabilidades podem criar ou exacerbar barreiras à obtenção de consentimento informado para a pesquisa (“vulnerabilidades baseadas no consentimento”), potencialmente violando a condição do acordo de que os riscos da pesquisa sejam voluntários. Em segundo lugar, algumas vulnerabilidades podem aumentar o nível de riscos associados à participação dos indivíduos em uma pesquisa (“vulnerabilidades baseadas em risco”), questionando assim a relação risco- benefício subjacente do pesquisa. Finalmente, algumas vulnerabilidades podem levantar preocupações sobre a distribuição dos benefícios e encargos da pesquisa (“vulnerabilidades baseadas na justiça”). (COLEMAN, 2009, p. 15).

A lista proposta de diferentes fontes de vulnerabilidade também é valiosa para fornecer informações sobre algumas das possíveis maneiras pelas quais os indivíduos podem se tornar vulneráveis. (WENDLER, 2017, p. 517 ).

A presente análise sugere que a solução para esse dilema consiste em reconhecer que o significado prático das reivindicações relacionadas à vulnerabilidade não é totalmente determinado pelo seu significado; depende do contexto em que são usados e, portanto, pode variar de contexto para contexto” (WENDLER, 2017, p. 524).

Então vulnerabilidade parece ter a intenção de se referir à abertura a um ataque ao respeito, à saúde ou aos direitos de alguém. (LEAVITT, 2006, p. 81).

O verdadeiro significado de vulnerabilidade é mais rico do que essas definições incompletas, no entanto. Para entender isso, devemos avaliar o que significa viver com vulnerabilidade. (HOFFMASTER, 2006, p. 38).

Propomos definir como uma probabilidade aumentada de ser injustiçado, ou de ter nossos interesses, moralmente protegidos, injustamente considerados. Isso se aplica a qualquer forma de dano, a qualquer interesse moralmente protegido e a qualquer razão pela qual esses interesses possam ser injustamente levados em consideração ou contrariados. (HURST, 2015, p. 128-129).

As proteções precisarão ser adaptadas aos interesses frágeis, à fonte de vulnerabilidade e às circunstâncias em que a vulnerabilidade surge” (HURST, 2015, p. 133).

Proponho que a vulnerabilidade como uma reivindicação de proteção especial deva ser entendida como uma probabilidade identificável aumentada de incorrer em erro adicional ou maior. (HURST, 2008, p. 191).

Embora o consentimento seja certamente uma preocupação séria, a raiz do conceito de vulnerabilidade está na possibilidade de dano físico. (LEVINE *et al.*, 2004, p. 47).

Nesta tese, utilizaremos o conceito de Florencia Luna que propõe uma alternativa a abordagem de lista de grupos vulneráveis propostos pelos documentos éticos, o qual denomina de “metáfora dos rótulos”. Essa abordagem, “assume um padrão de base para um sujeito de pesquisa paradigmático padrão (uma pessoa madura, moderadamente bem-educada, de pensamento claro, alfabetizado, autossustentável)”(LUNA, 2009, p. 123). A rotulagem aborda a vulnerabilidade como algo fixo e homogêneo, não considerando a heterogeneidade dos indivíduos.

Luna (2019) sugere um conceito mais adaptável de vulnerabilidade, propondo que ela seja pensada como “camadas”. Cada circunstância apresentada particularmente pelo participante, que leve a risco na sua capacidade de proteger seus interesses, é vista como uma camada, que pode ser “vestida” por ele. De tal modo o participante de pesquisa poderia ter múltiplas camadas de vulnerabilidade, diferentes entes si, porém podem estar correlacionadas e interpostas.

Essas camadas podem atuar ao mesmo tempo, podem ser adquiridas com o tempo e resolvidas, de acordo com a necessidade, uma de cada vez. Propondo assim um conceito relacional avaliando o contexto, as pessoas e as circunstâncias da investigação. Ainda expõe que sua proposta é unificadora com os demais conceitos e definições de vulnerabilidade, já que cada definição já proposta pela literatura pode ser compreendida como camadas que coexistem.

Na minha proposta, 1) não existe um único padrão ou ideal e existem vários fatores ou fontes de vulnerabilidade; 2) estão profundamente relacionados ao contexto; e 3) a vulnerabilidade não é uma propriedade essencial dos sujeitos ou grupos de pesquisa per se. Em suma, a abordagem da subpopulação e a metáfora do rótulo são inadequadas porque equivalem a usar o conceito de vulnerabilidade como mero slogan, categorizando e estereotipando as pessoas. (LUNA, 2019, p. 88).

Na carta *Rubens, Corsets and Taxonomies: A Response to Meek Lange, Rogers and Dodds* (2015), Luna responde críticas quanto a sua proposta de análise da vulnerabilidade em camadas. Apesar de bem aceito, o conceito recebeu críticas quanto a praticidade de aplicação e quanto ao direcionamento aos CEP's e pesquisadores. Sendo então proposto uma taxonomia para sua complementação (LANGE; ROGERS; DODDS, 2013; MACKENZIE; ROGERS; DODDS, 2014; ROGERS; MACKENZIE; DODDS, 2012).

Ainda nesse breve artigo ela refuta a idéia de uma taxonomia como um facilitador prático na aplicação da análise de vulnerabilidade. Para ela, a idéia de uma taxonomia retoma ao modelo engessado proposto pela “rotulação” e a prática apresenta complexidade tal que a um modelo estático deixaria de capturá-la ou o faria de modo incompleto, além de não fornecer a percepção e ordenação apropriadas para análise dessas situações complexas. Embora admita que para os CEP's e pesquisadores a taxonomia pode auxiliar na forma de guias ou a “clássica” lista de verificação.

Em (2019) no artigo *Identifying and evaluating layers of vulnerability – a way forward*, 10 anos após ter sugerido a metáfora de camadas para a investigação da vulnerabilidade, Luna apresenta uma nova proposta de aplicação da concepção de camadas. Dispõe de 02 etapas para tal: a primeira de identificação das camadas e a segunda de classificação.

A primeira etapa ela propõe que “devemos identificar as condições de estímulo que desencadeiam uma determinada camada de vulnerabilidade” e sugere utilizar outros conceitos de vulnerabilidades para auxiliar na avaliação de potenciais camadas. “Assim, pesquisadores, CEP's e formuladores de políticas devem identificar as condições de estímulo que podem

desencadear a atualização de uma camada de vulnerabilidade, a fim de projetar mecanismos de proteção adequados” (LUNA, 2019, p. 90).

Aqui ela incorpora uma contribuição de seus críticos Margaret Meek Lange, Wendy Rogers, Susan Dodds e Catriona Mackenzie: a concepção de que as camadas podem acontecer em cascata, uma vez que “algumas respostas (à vulnerabilidade) pode exacerbar vulnerabilidades existentes ou gerar novas vulnerabilidades. Nós nos referimos a isso como vulnerabilidades patogênicas” (ROGERS; MACKENZIE; DODDS, 2012, p. 25). E sugere “que nomeamos essas camadas de vulnerabilidade - seguindo o segundo recurso identificado - como uma camada em cascata de vulnerabilidade e que consideramos seriamente o poder devastador que essas camadas têm” (LUNA, 2019, p. 92).

As camadas em cascata podem ser frequentemente identificadas no campo da saúde pública, visto que estão associadas a condições pré-existent, condições de contexto (falta de acesso aos serviços de saúde, falta de proteção às leis trabalhistas, etc.), portanto, políticas no âmbito da a saúde pode erradicar ou minimizar seus efeitos. (LUNA, 2019, p. 92).

A segunda etapa consiste em uma espécie de ordenação classificativa das camadas onde as mais danosas são prioritárias. Devido ao potencial acumulativo as camadas em cascatas, ou melhor articulando, as que geram outras camadas são as prioritárias. “Devemos dar preferência às camadas com característica de cascata, pois apresentam uma resistência diferencial e poder de dano. Pois o que tentaremos fazer a seguir é evitar seus efeitos nocivos” (LUNA, 2019, p. 92). Avaliando assim “os danos, erros e riscos envolvidos nas diferentes camadas (do físico ao psicossocial, incluindo a possibilidade de exploração, dependência, padrões abusivos)”.

Ela conclui sua proposta com as obrigações que a análise deve: “não agravar a situação de vulnerabilidade da pessoa ou do grupo (seja com uma intervenção protocolar ou com uma política pública)”; promover a “erradicação das camadas de vulnerabilidade” e / ou “a minimização das camadas de vulnerabilidade”. Seja pela implementação de estratégias de empoderamento, educacional, proteção, salvaguardas, neutralização de estímulos ou outra qualquer, tais obrigações servem ao intuito de corrigir ou evitar o dano.

Após os debates dos autores, meu ponto de vista é que o debate acerca da vulnerabilidade, para os participantes de pesquisa, se concentra na fase primária ou inicial do processo. O debate gira em torno da “vulnerabilidade” na obtenção do termo de consentimento, no aceite ao convite para participar da pesquisa. Não contemplei um debate

,além das camadas de vulnerabilidade que os participantes podem possuir, mesmo após a uma possível correção ou minimização da vulnerabilidade inicial. O TCLE é o instrumento oficial para tal marco. De modo geral, a expectativa de minimização de vulnerabilidades está concentrada na “clareza” da elaboração de um TCLE.

Além disto, particularmente, ainda considero a proposta prática de Luna um tanto quanto intrincado. A avaliação das situações sem um norteador pode ser uma prática difícil para pesquisadores e CEP's quando habituados ao tradicional *check list*. Tampouco corroboro com o pensamento engessado de apenas obedecer a uma lista, que pouco ajuda na identificação da real vulnerabilidade encontrada em uma determinada situação.

O que proponho neste é o que Luna sutilmente propõe: Utilizar a taxonomia de Kenneth Kipnis como suporte para explorar e analisar as possíveis camadas de vulnerabilidades, porém mantendo o pensamento analítico e aberto de Luna para que possamos enxergar fora dos limites de Kipnis. Como veremos a seguir, a linguagem da taxonomia utilizada por Kipnis é muito próxima do normativo utilizado pelos pesquisadores e CEP's, assim acredito, que a familiaridade com as terminologias e a descrição de como aplicá-las ajudará nos exercícios iniciais de uma prática avaliativa diferenciada.

Segundo Kipnis (2004), com o que Luna (2009) corrobora, a noção geral do sujeito de pesquisa é de que ele possui o padrão educacional e de esclarecimento de um adulto americano com educação, no mínimo, mediana. Sendo assim, o participante seria capaz de compreender um documento de relevância, como um termo de consentimento, que em sua maioria é extenso. É o que faz com que as normativas éticas descrevam vulneráveis como aqueles que tem algum “impedimento”, “risco” ou “dificuldade” em consentir e fornece uma lista de populações e subpopulações vulneráveis.

Ressalta ainda que existe uma diferença entre o senso cotidiano de “vulnerabilidade”, sendo os que implicam no processo de consentimento, os que aumentam o risco de dano e o uso característico relacionado à pesquisa em humanos. Ao último, implicam “as que colocam em questão a eficácia do consentimento em efetuar a permissividade da pesquisa proposta, ou que de alguma forma anulam a capacidade de dar ou reter o consentimento informado” (KIPNIS, 2003, p. 116).

Kipnis (2004) critica o sistema de rotulagem apresentado nas diretrizes normativas, já que segundo ele não fica claro quais os critérios e características de vulnerabilidade tornam os grupos vulneráveis, “dada a ausência de padrões acordados para identificar e responder à vulnerabilidade, esse movimento muitas vezes serve como um “interruptor de conversa”,

encerrando abruptamente o diálogo em vez de aprofundá-lo”, dificultando a ação dos pesquisadores frente aos ‘vulneráveis’.

Ele propõe uma taxonomia a fim de identificar situações que possam tornar os participantes mais vulneráveis, que os pesquisadores devem levar em consideração, sendo avaliados sete tipos distintos de vulnerabilidade - cognitiva, jurídica, deferencial, médica, alocacional, social e infraestrutural. Esses tipos de vulnerabilidade norteiam o pesquisador ou ainda o CEP sobre os cuidados adicional que deverão ser tomados. “Os pesquisadores seriam então obrigados a (1) conduzir investigações adicionais e, se necessário, (2) implementar medidas compensatórias no desenho do protocolo como condição para proceder” (KIPNIS, 2004, p. 219). O objetivo não prioriza o fornecimento de normativas e sim “mapear a geografia conceitual, distinguindo e organizando os principais problemas éticos e apontando os tipos de solução que podem ser exigidos” (KIPNIS, 2004, p. 219).

Kipnis utiliza para a análise de cada uma das 7 vulnerabilidades propostas “uma resposta positiva a uma pergunta única” (KIPNIS, 2004, p. 221). Para ele a análise de vulnerabilidade serve para 03 propósitos: examinar as circunstâncias, prover um alicerce conceitual para embasar e aprovisionar as medidas de proteção adequadas à situação, e assim, fornecerá uma avaliação segura sobre a segurança dos participantes. Quanto as vulnerabilidades ele ressalta que os participantes podem “exibir vários tipos de vulnerabilidade” e em se tratando de pesquisa eles podem apresentar os sete tipos conceituados por ele. Sendo estes:

- Vulnerabilidade cognitiva – “O participante tem capacidade para deliberar e decidir se participa ou não da pesquisa?”

Trata-se das condições que conferem ao participante algum grau de déficit cognitivo o suficiente para interferir no processo de aprendizagem e deliberação do consentimento. Condições como “algum grau de imaturidade, demência, certos tipos de doença mental e retardo mental, déficits educacionais”, dificuldades com o idioma e situações emergenciais ou as quais não há tempo hábil para o participante refletir sobre sua participação.

- Vulnerabilidade Jurídica – “O participante está sujeito à autoridade de outros que possam ter um interesse independente nessa participação?”

Esta aborda as relações de autoridade e hierarquia, que podem influenciar no consentimento. Estar sob a autoridade de alguém que possa se beneficiar de alguma forma da pesquisa ou situação e influenciar, coagir o participante, invalidando assim seu consentimento. Temos

como exemplo prisioneiros *versus* oficiais, militares *versus* comandantes, crianças *versus* pais, alunos *versus* professores e em alguns países mulheres *versus* maridos ou homens.

- Vulnerabilidade Deferente– “O participante é dado a padrões de comportamento deferente que podem mascarar uma falta de vontade de participar?”

Aborda a questão das relações sociais e culturais, as autoridades subjetivas nas relações do participante. Podendo este se apresentar juntamente com a vulnerabilidade jurídica. Mas tratamos aqui da autoridade subjetiva, da relação de respeito para com aquela autoridade figurativa, “característica desses sujeitos consiste em sua prontidão para ceder aos desejos percebidos de alguns outros, não obstante as reservas ocultas” (KIPNIS, 2004, p. 224). E da mesma forma esta figura de autoridade, pode influenciar o participante em benefício próprio ou ainda se sentir na obrigatoriedade de não o contrariar. Exemplos são pacientes *versus* médicos, criança *versus* adultos, paciente *versus* familiares, participantes de pesquisa *versus* sociedade, pais *versus* filhos ou ainda filhos *versus* pais.

- Vulnerabilidade Médica– “O participante foi selecionado, em parte, porque ele ou ela tem um problema de saúde grave para o qual não há remédios satisfatórios?”

Esta vulnerabilidade, em meu julgamento, é uma das mais importantes se tratando em pesquisa clínica no Brasil e a para a população estudada nesta investigação. Aqui a vulnerabilidade está nas condições graves de saúde dos participantes e principalmente quando não existem medicamentos satisfatórios. Kipnis descreve como portadores de “algumas situações de cânceres metastáticos, lesões graves da medula espinhal, doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, AIDS em estágio terminal” ou ainda participantes que apresente uma condição de saúde para a qual não exista tratamento adequado. A questão aqui é que devido a sua condição médica o participante poderá apresentar a tendência de se submeter a riscos ou a situações que em outra ocasião não aceitaria.

Corroboramos com a afirmativa de Kipnis “é frequentemente assumido que as enfermidades de pacientes clinicamente exigentes os forçam à submissão, dando assim origem à visão amplamente defendida de que o consentimento extorquido sob tal coação não pode afetar a permissividade.” (KIPNIS, 2004, p. 225) Ele aqui tem o foco na relação justa apresentada na oferta da pesquisa e não na falta de opções, se ocorre uma divisão justa dos benefícios e encargos. Outra preocupação é com o “equivoco terapêutico”, “os pacientes devem ter certeza de que terão uma chance de se beneficiar com a participação se o medicamento for seguro e

eficaz. Deixar de fazer isso é tirar vantagem injusta da vulnerabilidade desses sujeitos de pesquisa” (KIPNIS, 2004, p. 226).

- Vulnerabilidade Alocacional– “O participante carece gravemente de bens sociais importantes que serão fornecidos como consequência de sua participação na pesquisa?”

A preocupação nesta é que existe alguma deficiência ou dificuldade “social” que lhe imponha o ímpeto em participar para minimizar essa condição. Não se trata apenas de bem físicos como moradia, dinheiro, alimentação. Mas benefícios em geral que este ou sua comunidade carece, como principalmente a assistência médica.

- Vulnerabilidade Social– “O participante pertence a um grupo socialmente desvalorizado?”

Aborda os estigmas da sociedade, tendo como apreensão é se estes “afetam negativamente o processo de desenvolvimento, implementação e revisão do protocolo” (KIPNIS, 2004, p. 229), a avaliação se dá se existe uma seleção desnecessária destes membros socialmente desvalorizados.

- Vulnerabilidade Infraestrutural – “O contexto político, organizacional, econômico e social do ambiente de pesquisa possui a integridade e os recursos necessários para gerenciar a pesquisa?”

O centro de pesquisa ou local a ser conduzido a pesquisa deverá ser adequado a condução desta. Por vezes os lapsos na estrutura do centro acrescentam vulnerabilidade ao participante. “No nível estrutural, recursos políticos, jurídicos, regulatórios, institucionais e econômicos essenciais podem faltar, o que torna o assunto exposto a riscos elevados” (KIPNIS, 2004, p. 229).

Kipnis (2003) faz algumas sugestões quanto aos participantes clinicamente vulneráveis e os desprovidos economicamente. No primeiro caso sua preocupação, é com a importância que deve se dar as necessidades dos participantes, objetivando o “máximo benefício terapêutico”. Para a segunda população a apreensão, é quanto à justiça dos arranjos realizados para a execução e oferta da pesquisa. A questão é que os padrões ofertados não sejam diferentes dos padrões destinados a outra população ou até em outro país.

Em termos gerais, a vulnerabilidade em pesquisa clínica é relacionada ao princípio de respeito as pessoas e a sua autonomia. Outra proposta apresentada é a visão de utilizar a dignidade como um outro princípio para discussão da vulnerabilidade. José Terrón relaciona os

dois “princípios”, vulnerabilidade e dignidade ao tratar da ética nos cuidados de fim de vida e cita Emmanuel Kant para filosoficamente embasar seu discurso. “Autonomia é, portanto, a base da dignidade da natureza humana e de toda natureza racional” (KANT; SCHNEEWIND, 2002, p. 42), e, portanto, do respeito a si e aos outros, como seres igualmente racionais” (MUÑOZ TERRÓN, 2021, p. 4).

Assim, das duas convicções éticas reunidas neste princípio, a primeira se vincula à dignidade das pessoas pelo reconhecimento de sua autonomia, e a segunda com a atenção ou cuidado com a vulnerabilidade devido à necessidade de proteção daqueles que podem ter sua capacidade de autodeterminação diminuída. (MUÑOZ TERRÓN, 2021, p. 2).

É pelas peculiaridades da existência corporal e social humana que dignidade e vulnerabilidade se permeiam e se interpenetram, de forma ainda mais indissociável e indiscernível. (MUÑOZ TERRÓN, 2021, p. 8).

Como vimos anteriormente e foi ressaltado por Turner e Dumas (2013) as normativas éticas e principalmente as normativas em bioética e direitos humanos enfatizam que é um dever político a preservação das condições humanas. E assim como Terrón (2021) argumentam que a universalidade da bioética se deve a três características humanas comuns - vulnerabilidade humana, precariedade institucional e escassez de recursos.

Por sermos vulneráveis, é necessário construir instituições políticas para garantir nossa segurança coletiva. No entanto, essas instituições são precárias e não podem começar a funcionar sem uma liderança eficaz, sabedoria política e boa sorte para fornecer um ambiente social duradouro e confiável. (TURNER; DUMAS, 2013, p. 124).

Embora o valor científico e social seja a justificativa fundamental para realizar pesquisas, os pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e autoridades da área de saúde têm a obrigação moral de assegurar que toda pesquisa seja realizada de acordo com os direitos humanos e respeitar, proteger e ser justos com os participantes e as comunidades onde a pesquisa for realizada. O valor científico e social não pode submeter participantes ou comunidades a maus-tratos ou injustiças. (CIOMS, 2016, p. 1).

Como fenômeno da globalização, a vulnerabilidade só pode ser tratada adequadamente em uma bioética global que leve a sério a dimensão social da existência humana. (TEN HAVE, 2015, p. 395).

Tendo em vista, os conceitos discutidos e as sete classificações de vulnerabilidade de Kipnis, seguiremos com a nossa proposta de identificar camadas de vulnerabilidade dos

pacientes de pesquisas clínicas com doença avançada e discutir as características socioeconômicas, de acesso a serviços de saúde e clínicas dos pacientes e suas implicações nas situações de vulnerabilidade e consequentes riscos para a manutenção de sua autonomia.

## 4 MÉTODO

### 4.1 LOCAL DO PESQUISA

A pesquisa foi realizada num centro de pesquisa clínica, de um Instituto público e especializado, destinada ao atendimento de pacientes com câncer onco-ginecológicos e tecido ósseo e conectivo, localizado no Rio de Janeiro - Brasil.

A escolha se deve ao fato de uma Instituição pública e desempenhar o papel de Instituição de Ciência e Tecnologia, além de possuir, desde 1998, um estruturado serviço de pesquisa clínica.

É referência como centro de pesquisa em pesquisas clínicas patrocinados ou institucionais\*3 em todas as fases de desenvolvimento e a autora deste trabalho atuou profissionalmente neste Centro de 2012 a 2020.

### 4.2 DESENHO DO PESQUISA

Esta pesquisa tem desenho qualitativo para análise das condições de vulnerabilidade e constitui uma pesquisa de caso uma vez que se refere a um único campo de pesquisa. A pesquisa de caso é favorável ao pesquisa em profundidade, e aberto a uma variedade de métodos que podem contribuir para fazer um quadro que possa ser posteriormente avaliado em outros pesquisas com abrangência e possibilidade de generalização maior. Serve essencialmente para refinar hipóteses que possam ser comprovadas posteriormente. A pesquisa foi conduzida em III etapas.

I - Caracterização das pesquisas clínicas, com intervenção com uso de produtos investigacionais, conduzidos pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (etapa I),

II – Extração de dados dos prontuários dos participantes inseridos em pesquisas clínicas, com intervenção com uso de produtos investigacionais, neste serviço;

III – Análise e discussão ética dos dados extraídos da avaliação documental.

---

\*<sup>3</sup> pesquisas institucionais são pesquisas de iniciativa do pesquisador da instituição, ainda que sejam patrocinados por uma indústria farmacêutica.

#### **4.2.1 Etapa I – Identificação das pesquisas realizados nos últimos 10 anos (01.jan.2010 a 31.jan.2019)**

Foi realizado levantamento descritivo junto ao Serviço de Pesquisa Clínica das pesquisas clínicas, com intervenção com uso de produtos investigacionais, conduzidos por esta unidade nos últimos 10 anos (01.jan.2010 a 31.jan.2019). Foram coletados os nomes das pesquisas e número de participantes que deram consentimento para cada pesquisa clínica. De posse dessa lista de nomes das pesquisas, utilizamos os dados públicos fornecidos pelo site “Clinicaltrials.gov” a fim de garantir que não haverá quebra de confidencialidade relacionados aos dados sigilosos das pesquisas.

Estes foram classificados quanto a fase da pesquisa, tipo de fármaco utilizado, patologia indicada, estadiamento, linha de tratamento e quantidade de participantes nas pesquisas. Caracterizando assim o aporte de pesquisas clínicas oferecidas pelo Centro ao longo desses anos.

O resultado desta etapa indicou os pacientes que foram incluídos na pesquisa nas etapas posteriores.

#### **4.2.2 Etapa II – Coleta de dados de prontuário dos participantes das pesquisas identificadas na etapa anterior**

A população da pesquisa nesta etapa é composta pelos participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para participação de quaisquer pesquisas clínicas com oncológicos conduzido pelo Serviço de Pesquisa Clínica, nos últimos 10 anos.

Ao total 367 pessoas consentiram em participar de pesquisa clínica. Sendo que 23 participantes aceitaram integrar-se em mais de uma pesquisa ou tentaram a participação por mais de uma vez na mesma pesquisa em diferentes ocasiões. Sendo assim foram obtidos 390 TCLEs para participação em pesquisas clínicas no período avaliado.

A coleta de informações se deu, após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, por meio de um formulário contendo perguntas fechadas, preenchido com os dados dos prontuários (Apêndice 1). Estes dados incluíram variáveis socioeconômicas e demográficas (sexo, idade, cor da pele, situação conjugal, escolaridade e renda familiar), variáveis clínicas (localização do câncer, estadiamento, comorbidades, sintomatologia, performance status) variáveis de acesso (tempo até se matricular no Instituto, tempo para definição de tratamento, tratamentos) e

variáveis sobre as pesquisas clínicas (fase da pesquisa, data de consentimento). Os dados coletados foram armazenados em banco de dados informatizados e analisados por meio de tratamento estatístico simples de forma anônima e agregados.

Como se trata de patologias com alto potencial letal e pelo tempo desde a assinatura de termo até a presente data, a maior parte desses pacientes já faleceu. Por esta razão foi solicitação de isenção do TCLE ao Comitê de Ética em Pesquisa. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAAE 45329921.4.0000.5274.

#### *4.2.2.1 Critério de Inclusão*

1 - Foram incluídos os participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), para participação em quaisquer pesquisas clínicas com oncológicos conduzido pelo Serviço de Pesquisa Clínica, no período de 01.jan.2010 a 31.jan.2019.

#### *4.2.2.2 Critério de Exclusão*

- 1 – Participantes que não possuíam informações de dados pregressos de saúde;
- 2 – Participantes com prontuários que apresentaram letras ilegíveis, impossibilitando a coleta.
- 3 – Inacessibilidade do prontuário.
- 4 – Dados que agregados não pudessem conferir confidencialidade.

Sendo assim para esta pesquisa foram retirados 05 participantes pelos critérios de exclusão #1, 01 participante pelo critério de exclusão #2 e 05 participantes pelo critério de exclusão #3.

Os participantes portadores de sarcoma e leiomiossarcoma são em seu somatório (N 4 - 1,06%) e em decorrência disso foram excluídos da análise para que possamos preservar a confidencialidade dos participantes, critério de exclusão#4.

Para a análise dos dados das variáveis Sociodemográficas e das variáveis clínicas, não consideramos os participantes que consentiram em mais de uma pesquisa e/ou que tentaram mais de uma vez participar do mesma pesquisa como novos sujeitos, sendo assim, foram utilizados dados considerando uma única participação, já que temos como objetivo avaliar dados de acesso, de tal modo, temos 352 formulários coletados e utilizados.

Para as variáveis específicas de pesquisa, onde consideramos única, as condições na entrada e saída de cada pesquisa, consideramos todos os participantes independentemente de quantas vezes esse ocorreu, já que entendemos que sua condição de saúde é única em cada momento de participação. Temos então 374 formulários coletados e utilizados. Para esta análise foi excluído 1 formulário por apresentar o critério de exclusão #1 em um de seus consentimentos.

#### **4.2.3 Etapa III – Análise e discussão**

Todos os dados das 02 etapas anteriores foram analisados considerando a vulnerabilidade, manutenção da autonomia e proteção aos participantes de pesquisa. A análise dos dados incluiu uma caracterização da população através das frequências simples das variáveis da pesquisa e uma análise de correlação entre as variáveis que permitiu identificar os perfis de pacientes de acordo com os tipos de vulnerabilidade propostas por Kenneth Kipnis.

O propósito foi discutir a relação entre as características socioeconômicas e clínicas dos pacientes, para abordar a vulnerabilidade dos participantes portadores de doença avançada que participam de pesquisas clínicas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, nos dedicamos a desenvolvermos os objetivos desta pesquisa. Na primeira parte, caracterizamos e tipificamos as pesquisas que foram selecionados para esta análise, assim como caracterizamos o perfil dos pacientes, do ponto de vista socioeconômico, de acesso a serviços de saúde clínico, que compuseram essa população de acordo com os métodos descritos no capítulo anterior.

Na segunda parte deste, foi elaborada a identificação das características (socioeconômicas, de acesso a serviços de saúde e clínicas) e das camadas de vulnerabilidade destes participantes e discutimos as implicações destas em sua autonomia.

### 5.1 AS CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

O Serviço de Pesquisa Clínica participou de 36 pesquisas clínicas, sendo os dados destes por meio da base pública “Clinicaltrials.gov”. A maioria das pesquisas abordou pacientes matriculados na instituição para tratamento de Melanoma (50,0%), eram de fase 3 (66,7%) e maior parte da oferta de pesquisas eram para tratamento em primeira linha paliativa (38,9%) (tabela1).

**Tabela 5 - Características das pesquisas clínicas, com intervenção com uso de produtos investigacionais, conduzidos pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 36)**

Características	N	%
<b>Divisão das pesquisas por patologia</b>		
Melanoma	18	50,0
Cérvix	6	16,7
Endométrio	3	8,3
Ovário	7	19,4
Sarcoma	2	5,6
<b>Divisão das pesquisas por fase</b>		
Fase 1	2	5,6
Fase 2	7	19,4
Fase 3	24	66,7
Acesso Expandido	2	5,5

Uso compassivo <sup>4</sup>	1	2,8
<b>Divisão das pesquisas linha terapêutica</b>		
Primeira linha paliativa	14	38,9
Primeira linha curativa	3	8,3
Neoadjuvante e/ou Adjuvante	7	19,4
Segunda linha paliativa	5	13,9
Poli tratados (>2 linhas)	3	8,3
Primeira ou mais linhas paliativas	1	2,8
Segunda linha curativa	3	8,3

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

O aporte temporal das pesquisas apresentou uma maior frequência no ano de 2019 e o pesquisa clínica que mais recrutou paciente foi o Ipilimumabe com 69 participantes (17,7%). As pesquisas para melanoma tiveram um maior aporte ao longo dos anos. O apêndice 3 apresenta os dados públicos, como título da pesquisa, acrônimos, patologia indicada, fármacos envolvidos, fase, patrocinador e estádios, relativos aos protocolos aqui listados.

**Tabela 6 - Distribuição das pesquisas por ano e número de pacientes por pesquisas clínicas conduzidos pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 36)**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Número de pesquisas por ano</b>		
2010	3	6,0
2011	7	14,0
2012	6	12,0
2013	2	4,0
2014	2	4,0
2015	3	6,0
2016	5	10,0
2017	4	8,0
2018	7	14,0
2019	11	22,0
<b>Número de participantes por pesquisa</b>		
IPILIMUMABE	69	17,69
Ariel	40	10,26
REGENERON	39	10,00
NIVOLUMABE	28	7,18
COLUMBUS	26	6,67
TEAM	19	4,87
CO39722	17	4,36
COMBI +	15	3,85

<sup>4</sup> programa de uso compassivo: disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país; Resolução - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013.

PHOENIX	15	3,85
MK3475-775	12	3,08
NEMO	11	2,82
CA224-047	9	2,31
CO39721	9	2,31
MORAB	9	2,31
MK7902-003	8	2,05
CPDR	7	1,79
CA209-915	6	1,54
CUP COMBO	6	1,54
TRINOVA	6	1,54
Advaxis	5	1,28
Abbvie	4	1,03
TRICOTEL	4	1,03
CALLA	3	0,77
CBKM	3	0,77
EFC10145	3	0,77
MK3475-716	3	0,77
TVEC	3	0,77
Agenus	2	0,51
Cecilia	2	0,51
BRF115532	1	0,26
JGDJ	1	0,26
MK7902-001	1	0,26
RECEPTA	1	0,26
ROSIA	1	0,26
YO	1	0,26
CA209-037	1	0,26

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Após a coleta dos dados, podemos apresentar as características sociodemográficas dos participantes das pesquisas clínicas (tabela 7). A maioria dos participantes era do sexo feminino (59,63%), a média de idade foi 56,97 anos (dp13,70), declararam ser de cor da pele branca (64,64%), casados com parceiros de sexo oposto (57,26%) e ensino médio completo (28,23%).

A maior parte dos participantes não obtiveram sua renda familiar descrita em prontuário (64,64%) e tampouco a quantidade de componentes dependentes desta renda (46,7%). Isso pode ser devido ao tabu existente no Brasil em torno da questão salarial. “[...] dependendo de cada ambiente, há uma política e conseqüentemente um clima, e para evitar vulnerabilidade e até desgastes, muitos optam em se calar e manter esse tema em sigilo” (RODRIGUES, 2015, p. 1). Ou ainda, como constatado por essa autora ao avaliar os prontuários, o expressivo número de pacientes que não foram avaliados pelo serviço social em consulta ambulatorial, de onde a maior parte dos dados de avaliação sociodemográficas são coletados.

**Tabela 7 - Características sociodemográficas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N=352)**

<b>Variáveis Sociodemográficas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	214	60,80
Masculino	138	39,20
<b>Faixa etária</b>		
25 – 34 anos	24	6,82
35 – 44 anos	47	13,35
45 – 54 anos	73	20,74
55 – 64 anos	100	28,41
65 – 74 anos	75	21,31
75 – 84 anos	29	8,24
85 anos ou mais	4	1,14
Média	56,75 (dp13,70)	
<b>Cor da pele</b>		
Branca	225	63,92
Parda	92	26,14
Preta	32	9,09
Sem informação	3	0,85
<b>Situação conjugal</b>		
Solteiro ou sem parceiro	61	17,33
Casado ou com parceiro do sexo oposto	202	57,39
Casado ou com parceiro do mesmo sexo	1	0,28
Casado ou com parceiro (sem informação sobre sexo)	7	1,99
Viúvo (a)	41	11,65
Divorciado (a)	26	7,39
Sem informação	14	3,98
<b>Escolaridade</b>		
Sem escolaridade	14	3,98
Ensino fundamental incompleto	87	24,72
Ensino fundamental completo	84	23,86
Ensino médio completo	94	26,70
Ensino superior completo	65	18,47
Sem informação	8	2,27
<b>Renda Familiar</b>		
Até 1 salário-mínimo	17	4,83
1 a 2 salários-mínimos	41	11,65
2 a 5 salários-mínimos	37	10,51
> 5 salários-mínimos	32	9,09
Sem informação	225	63,92
<b>Dependentes da Renda Familiar</b>		
01 pessoas	28	7,95
02 pessoas	57	16,19
03 pessoas	51	14,49
04 pessoas	36	10,23
05 pessoas	12	3,41
06 pessoas	3	0,85
07 ou mais pessoas	3	0,85
Sem informação	162	46,02

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Quanto às variáveis relativas aos aspectos clínicos gerais, a maior participação é de sujeitos portadores de melanoma (62,27%). No quadro geral dos participantes (87,07%) consentiram em participar de alguma pesquisa quando já possuíam a doença metastática ou irressecável.

**Tabela 8 - Características clínicas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto (N= 352)**

Variáveis clínicas	N	%
<b>Histopatológico</b>		
Melanoma	217	61,65
Adenocarcinoma	56	15,91
Carcinoma	71	20,17
Cistoadenocarcinoma	8	2,27
<b>Presença de metástase ao consentir uma pesquisa</b>		
Sim	303	86,08
Não	49	13,92

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Para melhor avaliarmos e discutirmos o perfil dos participantes, reagrupamos e dividimos em 2 grandes grupos de afinidade, utilizando como base a separação realizada no próprio local de pesquisas e o aporte de pesquisas clínicas oferecidos. Sendo assim temos o grupo de Câncer de pele Melanoma e cânceres ginecológicos. Abaixo apresento a tabela comparativa com os dados de cada grupo.

Na população de melanoma observou-se a maior frequência do sexo masculino (63,13%), grupo etário entre 55 e 64 anos (27,65%). A idade média foi de 59,18 (13,82dp) com idade mínima de 25 anos e máxima de 88 anos. Cor de pele branca (71,43%), com situação conjugal de casados com parceiros do sexo oposto (57,14%) e ensino médio completo (25,35%).

As características da população ginecológica demonstraram o grupo etário entre 55 e 64 (29,63%), de cor de pele branca (51,85%), casadas com parceiros do sexo oposto (57,78%) e ensino fundamental completo (30,37%).

**Tabela 9 - Características sociodemográficas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer (N= 352)**

Variáveis Sociodemográficas	Câncer de pele Melanoma N=217		Cânceres ginecológicos N=135	
	N	%	N	%
<b>Sexo</b>				
Feminino	80	36,87	135	100
Masculino	137	63,13	0	0
<b>Faixa etária</b>				
25 – 34 anos	12	5,53	12	8,89
35 – 44 anos	21	9,68	26	19,26
45 – 54 anos	42	19,35	31	22,96
55 – 64 anos	60	27,65	40	29,63
65 – 74 anos	53	24,42	22	16,30
75 – 84 anos	25	11,52	4	2,96
85 ou mais	4	1,84	0	0
Média	59,18 (dp13,85)		52,86 (dp12,57)	
<b>Cor da pele</b>				
Branca	155	71,43	70	51,85
Parda	44	20,28	48	35,56
Preta	16	7,37	16	11,85
Sem informação	2	0,92	1	0,74
<b>Situação conjugal</b>				
Solteiro ou sem parceiro	36	16,59	25	18,52
Casado ou com parceiro do sexo oposto	124	57,14	78	57,78
Casado ou com parceiro do mesmo sexo	0	0	1	0,74
Casado ou com parceiro (sem informação sobre sexo)	7	3,23	0	0
Viúvo (a)	24	11,06	17	12,59
Divorciado (a)	12	5,53	14	10,37
Sem informação	14	6,45	0	0
<b>Escolaridade</b>				
Sem escolaridade	12	5,53	2	1,48
Ensino fundamental incompleto	51	23,50	36	26,67
Ensino fundamental completo	43	19,82	41	30,37
Ensino médio completo	55	25,35	39	28,89
Ensino superior completo	49	22,58	16	11,85
Sem informação	7	3,23	1	0,74

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

A localização tumoral mais frequente para a população com histopatológico de melanoma foi a região plantar (21,20%), quanto ao estadiamento ao diagnóstico tivemos 42,90% de perda de dados, onde não localizamos no prontuário a informação (sem informação), este foi seguido de 21,66% da população com estadiamento III ao diagnóstico.

Nos cânceres ginecológicos temos como histopatológico mais frequente o adenocarcinoma (41,48%), com localização no útero/colo uterino (47,41%) e estadiamento III ao diagnóstico (46,67). A perda de dado quanto ao estadiamento inicial nesta população foi de 11,11% (sem informação).

**Tabela 10 - Características clínicas dos participantes das pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer**

Variáveis clínicas	Câncer de pele Melanoma N=217		Cânceres ginecológicos N=135	
	N	%	N	%
<b>Histopatológico</b>				
Melanoma	217	100	0	0
Adenocarcinoma	0	0	56	41,48
Carcinoma	0	0	71	52,59
Cistoadenocarcinoma	0	0	8	5,93
<b>Localização mais frequente do câncer</b>				
Região Plantar	46	21,20	-	-
Região Dorsal (costa, escapula, lombar)	33	15,21	-	-
Tronco (flanco, hipocôndrio, clavicular, externo, abdome, cervical)	29	13,36	-	-
Útero/Colo uterino	-	-	64	47,41
Ovário / Tuba uterina	-	-	55	40,73
Endométrio	-	-	16	11,85
<b>Estadiamento ao diagnóstico</b>				
In situ	3	1,38	0	0
Estadio I	5	2,30	16	11,85
Estadio II	26	11,98	25	18,52
Estadio III	47	21,66	63	46,67
Estadio IV	44	20,28	16	11,85
Sem informação	92	42,40	15	11,11

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

O intervalo de tempo entre os sintomas e diagnóstico, difere muito entre as populações estudadas para melanoma média de 40,47 meses e para ginecológicos 9,24 meses. Em média os pacientes que realizaram o primeiro tratamento no Instituto levaram 1,84 e 1,12 meses para iniciar o tratamento respectivamente na população de melanoma e ginecológica. Tendo como tempo da matrícula até definição terapêutica 1,64 e 0,89 meses, respectivamente.

**Tabela 11 - Intervalos de tempo deste o sintoma até primeira definição da terapêutica no Instituto de acordo com o tipo de câncer**

Intervalos de tempo	Câncer de pele Melanoma N=217		Cânceres ginecológicos N=135	
	N	Média (dp)	N	Média (dp)
<b>Tempo entre sintoma e diagnóstico</b>	163	40,47 (dp177,66)	112	9,24 (dp 9,89)
<b>Tempo entre o diagnóstico e matrícula no Instituto</b>	-	-	-	-
Pacientes que fizeram o primeiro tratamento no Instituto	123	1,84 (dp 2,44)	95	1,12 (dp 1,34)
Pacientes que se matricularam após tratamento fora	91	32,04 (dp 43,86)	40	18,33 (dp 36,16)
<b>Tempo entre a matrícula e definição da terapêutica</b>	217	1,64(dp 6,67)	135	0,89 (dp 1,29)

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

As populações estudadas, que iniciaram o tratamento no Instituto, realizaram em maioria 02 linhas terapêuticas antes de consentirem para uma pesquisa clínica sendo 64,98% para melanoma e 75,5% nos cânceres ginecológicos. Seguidos por 43,32% e 72,6% para pacientes que fizeram 03 linhas terapêuticas antes de uma pesquisa clínica.

**Tabela 12 - Quantitativo de terapêuticas realizadas no Instituto**

Variáveis clínicas	N	%	N	%
<b><u>1ª Terapêutica no Instituto</u></b>	Câncer de pele Melanoma		Cânceres ginecológicos	
1 – Sim	124	57,14	95	70,4
2 – Não	93	42,86	40	29,6
<b><u>2ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	141	64,98	102	75,5
2 – Não	62	28,57	15	11,1
<b><u>3ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	94	43,32	98	72,6
2 – Não	44	20,28	6	4,4
<b><u>4ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	65	29,95	48	35,5
2 – Não	22	10,14	2	1,5
<b><u>5ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	30	13,82	29	21,5

2 – Não	15	6,91	-	-
<b><u>6ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	15	6,91	13	9,6
2 – Não	8	3,69	1	0,7
<b><u>7ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	8	3,69	5	3,7
2 – Não	2	0,92	-	-
<b><u>&gt; 8ª Terapêutica no Instituto</u></b>				
1 – Sim	2	0,92	-	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

A maior frequência do consentimento de pesquisas clínicas como linha terapêutica se deu a partir da terceira linha em ambas as populações sendo 23,96% no melanoma e 39,26% na população ginecológica. Na população de melanoma ainda observamos a ocorrência de alguns indivíduos com mais de 8 linhas terapêuticas, chegando ao máximo de exposição de 16 linhas terapêuticas oscilando entre pesquisa, radioterapia e imunoterapia.

**Tabela 13 - Terapêutica mais frequente**

Terapêutica	Câncer de pele Melanoma N=217			Cânceres ginecológicos N=135		
	Tratamento realizado	N (%)	N total	Tratamento realizado	N (%)	N total
<b>1 Terapêutica</b>	Cirurgia	87,10	189	Cirurgia	35,56	48
<b>2 Terapêutica</b>	Cirurgia	38,70	84	Quimioterapia	48,15	65
<b>3 Terapêutica</b>	Pesquisa	23,96	52	Pesquisa	39,26	53
<b>4 Terapêutica</b>	Pesquisa	21,20	46	Quimioterapia	17,78	24
<b>5 Terapêutica</b>	Pesquisa	10,14	22	Pesquisa	11,85	16
<b>6 Terapêutica</b>	Pesquisa	4,15	9	Pesquisa	5,93	8
<b>7 Terapêutica</b>	Pesquisa	3,22	7	Pesquisa	3,70	5
<b>8 Terapêutica</b>	Cirurgia	0,46	1/1	-	-	-
	Pesquisa	0,46				
<b>9 Terapêutica</b>	Cirurgia	0,46	1	-	-	-
<b>10 Terapêutica</b>	Pesquisa	0,46	1	-	-	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Em média temos o intervalo de tempo entre o diagnóstico do câncer e a metástase deste em torno de 27,82 meses (dp 35,03) para melanoma e 24,07 (23,95 dp) meses para os cânceres

ginecológicos. Tempo da metástase até oferta de uma pesquisa de 9,74 meses e 16,69 meses, respectivamente nas populações estudadas e entre o diagnóstico até oferta da pesquisa clínica em média 34,89 meses e 33,70 meses.

**Tabela 14 - Intervalos de tempo entre o diagnóstico do câncer, metástase e início da participação nas pesquisas clínicas conduzidas pelo serviço de pesquisa clínica do Instituto de acordo com o tipo de câncer**

Intervalos de tempo	Câncer de pele Melanoma N=217		Cânceres ginecológicos N=135	
	N	Média (dp)	N	Média (dp)
Tempo entre o diagnóstico do câncer e metástase	192	27,82 (dp 35,03)	109	24,07(dp 23,95)
Tempo entre o diagnóstico da metástase até a entrada na pesquisa	192	9,74 (dp 12,96)	109	16,69 (dp15,46)
Tempo entre o diagnóstico do câncer até a entrada na pesquisa	217	34,89 (dp 36,68)	135	33,70 (dp28,04)

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Quanto às metástases, 84,40% dos pacientes em melanoma assinaram o termo possuindo algum sítio metastático e em ginecologia este número é de 80,74%. Apresentando como a localizações mais frequentes para ambos os linfonodos regionais (55% e 26,88%) e pulmões (22,73% e 13,44%). No que se refere ao número de sítios de metástases 49,30% apresentava 01 sítio metastático na assinatura do consentimento para pesquisas de melanoma e 52,21% para pesquisas em ginecologia.

**Tabela 15 - Metástases – localizações e quantitativo de sítios**

Variáveis clínicas	Câncer de pele Melanoma N=217		Cânceres ginecológicos N=135	
	N	(%)	N	(%)
<b>Metástase ao iniciar a pesquisa</b>				
<b>Sim</b>	194	89,40	109	80,74
<b>Não</b>	23	10,60	26	19,26
<b>Sítios de metástases mais frequentes</b>				
	Pulmão	90 (22,73)	Linfonodo Regional	50 (26,88)
	Linfonodo distante	72 (18,18)	Pulmão	25 (13,44)
	Linfonodo regional	55 (55,00)	Linfonodo distante	19 (10,22)
	Doença irrissecável	41 (10,35)	Fígado	16 (8,60)
	Fígado	30 (7,58)	Doença localmente avançada ou resistente	15 (8,06)
	Osso	20 (5,05)	Doença irrissecável	14 (7,53)
	Sistema Nervoso Central	13 (3,28)	Doença Peritoneal	12 (6,45)

Total		Total	
396 (100,00)		186 (100,00)	
<b>Número de sítios de metástases por participantes</b>			
1 sítio	105 (49,30)	1 sítio	59 (52,21)
2 sítios	63 (29,58)	2 sítios	29 (34,51)
3 sítios	21 (11,27)	3 sítios	12 (10,62)
4 sítios	13 (6,10)	4 sítios	2 (1,77)
5 sítios	7 (3,29)	5 sítios	1 (0,88)
6 sítios	1 (0,49)	6 sítios	-
Total		Total	
213 (100,00)		113 (100,00)	

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

A maioria dos participantes com melanoma encaminhados ao serviço de pesquisa clínica, foram referenciados pelo Oncologista Clínico (médico staff) (35,32%). Os participantes em ginecologia, os encaminhamentos se deram pelo Residente em oncologia clínica (42,45%).

**Tabela 16 - Quem realiza os encaminhamentos**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
Quem o encaminhou	Melanoma		Ginecologia	
1 - Cirurgião oncológico	36	15,32	-	-
2 - Encaminhamento extramuros	62	26,38	15	10,79
3 - Oncologista Clínico	83	35,32	29	20,86
4 - Procura espontânea	0	0	1	0,72
5 - Residente em cirurgia oncológica	3	1,28	-	-
6 - Residente em oncologia clínica	30	12,77	59	42,45
7 - Triagem da pesquisa	7	2,98	35	25,18
8 - Sem informação	14	5,96	-	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Os prontuários foram avaliados quanto aos registros sobre a realização dos encaminhamentos. A maior parte não apresentava nenhum registro elucidativo, somente a menção ao encaminhamento à pesquisa sem qualquer justificativa (43,83%), mesmo quando existiam alternativas para além do encaminhamento ao cuidado paliativo.

**Tabela 17 - Como foi realizado o encaminhamento**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
Como foi o convite	Melanoma		Ginecologia	
1 - Deliberação mesa redonda	6	2,55	3	2,16
2 - Encaminhamento para avaliação na pesquisa embora tenha conduta definida (HC4)	1	0,43	3	2,16
3 - Encaminhamento para avaliação na pesquisa embora tenha conduta definida (químio ou cirurgia)	4	1,70	16	11,51
4 - Escolha do paciente após deliberar entre as alternativas (triagem pesquisa)	5	2,13	20	14,39
5 - Escolha do paciente mesmo com tratamento já deliberado antes do convite	1	0,43	20	14,39
6 - Prescrição de conduta (após discussão c staffs sobre alternativas)	8	3,40	18	12,95
7 - Prescrição de conduta (após esgotamento de terapias – cirurgia ou químio)	20	8,51	13	9,35
8 - Prescrição de conduta (discussão com o paciente sobre encaminhamento)	11	4,68	1	0,72
9 - Prescrição de conduta (sem nenhum tipo de discussão – mesmo existindo alternativas)	103	43,83	32	23,02
10 - Transferência de centro de pesquisa	3	1,28	-	-
11 - Sem informação	73	31,06	13	9,35

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Quanto a *performance status* (PS) dos participantes, o PS 1 foi o de maior dominância com 44,07%, seguido pelos 43,64% dos registros sem esta informação. Presumo que esta falta de dado se dá, em parte, pela mudança nos critérios de avaliação para as pesquisas clínicas ao passar dos anos. Anteriormente o que era avaliado era somente a expectativa de vida e por volta de 2017 houve uma mudança, acrescentando o uso da *performance status*.

**Tabela 18 - PS ao entrar na pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
PS na entrada da pesquisa clínica	Melanoma		Ginecologia	
1 – PS 1	104	44,07	62	44,6
2 – PS 2	7	2,97	1	0,72
3 – PS 3	1	0,42	-	-
4 – Sem informação	103	43,64	66	47,48
5 – PS 0	21	8,90	10	7,19

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Avaliamos de forma conjunta os sintomas e comorbidades dos participantes ao aceitarem participar de uma pesquisa clínica, já que por muitas vezes, estes se encontravam mesclados no registro da história médica. Considerando a avaliação de graduação dos eventos registrados, temos como o sintoma mais comum a Dor grau 1 (10,17% e 11,43%) que se apresentou em maior percentagem em ambos os grupos. Seguidos por hipertensão grau 1 e 2 (7,93%) para o grupo de melanoma e Dor grau 2 (7,79%) e sangramento grau 1 (5,97%) para o grupo de ginecologia.

**Tabela 19 - Sintomas e comorbidades no momento do consentimento, diferenciados pelo grau**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%		N	%
<b>Sem queixas</b>	9	3,81	<b>Sem queixas</b>	6	4,32
<b>Sem informação</b>	41	17,37	<b>Sem informação</b>	16	11,51
<b>Relatam Sintomas/Comorbidades</b>	186	78,81	<b>Relatam Sintomas/Comorbidades</b>	117	84,17
<b>Sintomas/Comorbidades por grau</b>			<b>Sintomas/Comorbidades por grau</b>		
	<b>Melanoma</b>			<b>Ginecologia</b>	
81 – Dor grau 1	59	10,17	57 – Dor grau 1	44	11,43
1 – Hipertensão grau 1	46	7,93	58 – Dor grau 2	30	7,79
2 – Hipertensão grau 2	46	7,93	66 – Sangramento grau 1	23	5,97
82 – Dor grau 2	31	5,34	2 – Hipertensão grau 2	19	4,94
75 – Náusea grau 1	19	3,28	11 – Alergias grau 1	18	4,68
5 – Diabetes grau 2	16	2,76	1 – Hipertensão grau 1	17	4,42
73 – Hiporexia grau 1	16	2,76	61 – Constipação grau 1	13	3,38
25 – Dislipidemia grau 1	15	2,59	63 – Astenia grau 1	13	3,38
4 – Diabetes grau 1	14	2,41	52 – Náusea grau 1	11	2,86
86 – Edema grau 1	13	2,24	64 – Insônia grau 1	10	2,60
TOTAL – 135 sintomas	580	100	TOTAL – 99 sintomas	385	100

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Não obstante, quando os sintomas e comorbidades foram avaliadas sem levar em consideração a graduação dos eventos, encontramos um resultado diferente da avaliação anterior. O grupo de melanoma apresentou como os 3 sintomas mais incidentes Hipertensão (16,46%), Dor (16,29) e diabetes (5,20%). Já o grupo de ginecologia obtivemos Dor (19,48%), Hipertensão (10,13%) e sangramento (6,23%).

**Tabela 20 - Sintomas e comorbidades ao consentirem**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
Sintomas/Comorbidades consentirem	Melanoma		Sintomas/Comorbidades consentirem	Ginecologia
55 – Hipertensão	95	16,46	23 – Dor	75 19,48
31 – Dor	94	16,29	41 – Hipertensão	39 10,13
22 – Diabetes	30	5,20	67 – Sangramento	24 6,23
60 – Hiporexia	24	4,16	1 – Alergias	18 4,68
74 – Náuseas	22	3,81	11 – Constipação	18 4,68
25 – Dislipidemia	20	3,47	3 – Anemia	13 3,38
33 – Edema	20	3,47	33 – Astenia	13 3,38
20 – Depressão	17	2,95	53 – Náuseas	13 3,38
16 – Constipação	15	2,60	46 – Insônia	12 3,12
43 – Astenia	15	2,60	15 – Diabetes	11 2,86
TOTAL – 103 sintomas	577	100	TOTAL – 73 sintomas	385 100

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Avaliamos também os medicamentos em uso no momento da assinatura do termo. Não diferente do esperado os medicamentos de maior uso são os analgésicos e analgésicos opioides. As características dos fármacos em uso, diferiram entre um grupo e outro, enquanto o grupo de melanoma tem um perfil de medicamentos mais voltado para controle de comorbidades comuns na população brasileira (hipertensão, diabetes, ...), o grupo de ginecologia apresentou um perfil de medicações, ligeiramente, mais voltadas para o controle de sintomas de doença avançada. Estes dados foram coletados em registros no momento da assinatura ou em consultas até 1 meses após estas, desde que tivessem devidamente registrados a data de início de cada evento.

**Tabela 21 - Medicamentos utilizados no momento do consentimento**

Variáveis Específicas Pesquisa - Melanoma	N	%	Variáveis Específicas Pesquisa -Ginecologia	N	%
Nega uso de medicamentos	18	7,63	Nega uso de medicamentos	22	15,83
Sem informação	61	25,85	Sem informação	22	15,83
Em Uso de medicamentos	157	66,52	Em Uso de medicamentos	95	68,34
Medicamentos em uso ao aceitarem a pesquisa	Melanoma		Medicamentos em uso ao aceitarem a pesquisa	Ginecologia	

Analgésico	33	15,07	Analgésico Opioide	55	15,94
Analgésico Opioide	26	11,87	Analgésico	47	13,62
Inibidor da ECA	17	7,76	Ansiolítico, benzodiazepínico	19	5,51
Anti-hipertensivo	16	7,31	Anti-hipertensivo	19	5,51
Hipoglicemiante	14	6,39	Laxante	19	5,51
Diurético	13	5,94	Diurético	18	5,22
Inibidor da Bomba de Prótons	13	5,94	Hipoglicemiante	17	4,93
Betabloqueador	12	5,48	Antiemético	16	4,64
Antagonista de Receptor de Angiotensina II	7	3,2	Inibidor da Bomba de Prótons	14	4,06
Anticonvulsivante e Antiemético	7	3,20	Betabloqueador	13	3,77
<b>TOTAL 48 medicamentos</b>	219	100	<b>TOTAL 48 medicamentos</b>	345	100

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Obtivemos o tempo médio que os participantes ficaram em cada pesquisa. Em média os pacientes, que utilizaram os fármacos, permanecem ativos nas pesquisas 12,23 meses em melanoma e 12,86 meses no grupo de ginecologia. Os cálculos foram realizados separando os participantes por pesquisa e contabilizamos aqueles que utilizaram o fármaco. Demonstramos, de forma geral e separada, os participantes que foram considerados “falhas de triagem”. Para os pacientes ainda ativos, utilizamos como data de corte a data da última atualização deste banco de dados (28/11/2022).

**Tabela 22 - Tempo permanência na pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	Média (meses)		N	%	Média (meses)
			Melanoma	Ginecologia			
(código) Pesquisa					(código) Pesquisa		
5 CA209915	4	2,86	16,56	1 Agenus	2	2,08	6,22
6 CA224047	7	5,00	14,21	2 Ariel	13	13,54	18,90
10 CO39721	7	5,00	7,30	3 Abbvie	3	3,12	17,18
11 CO39722	8	5,71	12,25	4 Advaxis	3	3,12	22,48
12 Columbus	11	7,86	18,93	7 Calla	3	3,12	18,38
13 Combi +	1	0,71	12,83	8 CBKM	3	3,12	5,03
14 CPDR	1	0,71	54,53	20 MK775	7	7,29	6,84
15 Cup Combo	6	4,28	7,65	22 MK001	1	1,04	8,30
18 Ipilimumabe	57	40,71	5,86	24 Morab	8	8,33	13,24
21 MK716	2	1,43	38,02	27 Phoenix	14	14,58	23,92

	23 MK 003	4	2,86	24,14	29 Regeneron	32	33,33	6,55
	25 Nemo	1	0,71	21,93	30 Rosia	1	1,04	34,40
	26 Nivolumabe	25	17,86	19,78	33 Trinova	5	5,20	8,61
	31 Team	2	1,43	3,38	35 YO	1	1,04	3,20
	32 Tricotel	2	1,43	4,35	-	-	-	-
	34 TVEC	2	1,43	18,33	-	-	-	-
<b>Participantes que utilizaram o fármaco da pesquisa</b>	-	140	59,57	12,23	-	96	69,06	12,86
<b>Falhas de Triagem Geral</b>	-	235	100	7,62	-	139	100	9,19
<b>Pesquisas que apresentam participantes ativos</b>	6 (n2); 12 (n1); 14 (n1); 21 (n2), 23 (n1); 26 (n1)	08	-	-	7 (n1); 29 (n1)	02	-	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

No momento da descontinuação dos participantes da pesquisa temos uma grande quantidade de prontuários sem registro do PS 39,57% e 31,65%, respectivamente para os grupos de melanoma e ginecologia. O PS predominante é o PS1 sendo 27,66% para o grupo melanoma e 38,85% dos participantes do grupo de ginecologia.

**Tabela 23 - PS ao saírem da pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
PS na saída da pesquisa clínica	Melanoma		Ginecologia	
<b>PS 1 - Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária</b>	65	27,66	54	38,85
<b>PS 2 - Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.</b>	22	9,36	12	8,63
<b>PS 3 - Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado</b>	26	11,06	14	10,07
<b>Sem informação</b>	93	39,57	44	31,65
<b>PS 0 - Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição</b>	8	3,40	10	7,19
<b>PS 4 - Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira</b>	14	5,96	3	2,16
<b>7 - N/A - ativos</b>	08	3,40	2	1,44

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.



**Tabela 25 - Sintomas e comorbidades ao saírem da pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%		N	%	
<b>Sem queixas</b>	13	5,53		Sem queixas	09	6,47
<b>Sem informação</b>	92	39,14		Sem informação	38	27,34
<b>N/A - Ativos</b>	08	3,40		N/A - Ativos	02	3,60
<b>Relatam sintomas</b>	122	51,91		Relatam sintomas	90	62,59
<b>Sintomas/Eventos ao serem descontinuado</b>			<b>Sintomas/Eventos ao serem descontinuado</b>			
		Melanoma			Ginecologia	
Dor	73	59,84	Dor	66	73,33	
Fraqueza / Astenia / Fadiga	37	30,33	Fraqueza/Astenia/Fadiga	39	43,33	
Hiporexia	23	18,85	Anemia	33	36,67	
Anemia	21	17,21	Náusea	27	30,00	
Edema	20	16,39	Elevação Fosfatase Alcalina	20	22,22	
Náusea	19	15,57	Constipação	17	18,89	
Constipação	18	14,75	Vômito	13	14,44	
Dispneia	16	13,11	Sangramento	12	13,33	
Rash	15	12,29	Hiporexia	11	12,22	
Prurido	12	9,84	Hiperglicemia	10	11,11	
<b>TOTAL - 114 sintomas</b>	483	-	<b>TOTAL - 111 sintomas</b>	493	-	

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

O perfil de uso das medicações no momento da descontinuação, manteve a inclinação de medicamentos para sintomas de doença avançada, vista no perfil de entrada na pesquisa. Porém a falta de registro das medicações em uso aumentou consideravelmente na entrada tivemos uma perda de dado no grupo de melanoma de 25,85% e passou para 53,19%. No grupo de ginecologia temos inicialmente 15,83% de perda de dados e no momento da descontinuação 35,25%. Uma das possíveis causas para essa quantidade de registros sem informação pode estar ligada as descontinuações abruptas, frutos de internações, óbitos e descontinuações nas fases iniciais das pesquisas (falha de triagem).

**Tabela 26 - Medicamentos utilizados ao saírem da pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%		N	%
<b>Nega uso de medicamentos</b>	4	1,70	<b>Nega uso de medicamentos</b>	11	7,91
<b>Sem informação</b>	125	53,19	<b>Sem informação</b>	49	35,25
<b>Em Uso de medicamentos</b>	98	41,70	<b>Em Uso de medicamentos</b>	77	55,31
<b>N/A - Ativos</b>	8	3,40	<b>N/A - Ativos</b>	2	1,44
<b>Medicamentos em uso ao serem descontinuado</b>	Melanoma		<b>Medicamentos em uso ao serem descontinuado</b>	Ginecologia	
Analgésico Opioide	35	35,71	Analgésico Opioide	53	68,83
Analgésico Opioide	33	33,67	Analgésico	43	55,84
Inibidor da Bomba de Prótons	16	16,33	Antiemético	29	37,66
Antiemético	15	15,31	Laxante	27	35,06
Anti-hipertensivo	13	13,26	Inibidor da Bomba de Prótons	25	32,47
Hipoglicemiante	12	12,24	Antianêmico	18	23,38
Anticonvulsivante	10	10,20	Ansiolítico	17	22,08
Anti-inflamatório Hormonal, Corticoide, Antiemético	10	1,20	Anti-hipertensivo	16	20,78
Inibidor da ECA	8	8,16	Diurético	16	20,78
Diurético e Laxante	6	6,12	Vitaminas e Suplementos Minerais	16	20,78
TOTAL 48 medicamentos	232	-	TOTAL 46 medicamentos	420	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Os motivos para a descontinuação dos participantes mais frequentes foram, majoritariamente para ambos a descontinuação por progressão da doença (36,17% e 40,29%). Para o grupo de melanoma temos ainda o desligamento relacionado aos critérios de inclusão específicos (mutação gênica) com 23,83% e queda do PS com 8,51%. O grupo de ginecologia apresenta ainda como motivações mais frequentes o término do tratamento proposto pela pesquisa (13,67%) e os desligamentos relacionados aos critérios de inclusão específicos (mutação gênica – 11,51%).

**Tabela 27 - Motivo da saída da pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
Motivo da saída	Melanoma		Ginecologia	
Evento Adverso relacionado ao medicamento	3	1,28	4	2,88
Falha do convite	3	1,28	4	2,88
Óbito	17	7,23	4	2,88
Não aplicável/ativo	8	3,40	2	1,44
Término do tratamento programado na pesquisa clínica	5	2,13	19	13,67
Relacionado à procura de mutação genética	56	23,83	16	11,51
Queda do Performance Status	20	8,51	7	5,03
Progressão da Doença	85	36,17	56	40,29
Progressão Clínica da Doença	6	2,55	8	5,75
Sem critério clínico	13	5,53	8	5,75
Retirada do consentimento	6	2,55	7	5,03
Relacionado ao tamanho da lesão	2	0,85	1	0,72
Metástase em SNC	6	2,55	0	-
Novo primário	1	0,42	0	-

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Relativo à resposta aos fármacos utilizados na pesquisa temos as seguintes respostas mais frequentes para o grupo de melanoma: doença estável e progressão de doença ambas com 17,02% considerando os participantes que passaram pelas etapas iniciais da pesquisa (triagem). Com as mesmas considerações temos no grupo de ginecologia a doença estável (24,46%) seguida pela resposta parcial (15,11%). Aqui consideramos como não aplicável os participantes que não utilizaram os fármacos e que foram retirados no período de triagem.

**Tabela 28 - Resposta a pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
Resposta ao Pesquisa clínica	Melanoma		Ginecologia	
1 – Doença Estável	40	17,02	34	24,46
2 – Resposta Parcial	19	8,08	21	15,11
3 – Resposta Completa	10	4,25	20	14,39
4 – Progressão de Doença	40	17,02	12	8,63

5 – Não Aplicável (falha de triagem, ativos e adjuvância)	108	45,96	50	35,97
6 – Sem informação	18	7,66	2	1,44

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

A população estudada apresentou o total de 27 participantes que se propuseram a participar de outra pesquisa. Inicialmente, como descrito nos métodos, tínhamos 23 participantes que assinaram para mais de uma pesquisa, porém ao longo desta tese 4 outros participantes assinaram TCLEs para pesquisas que não compuseram a população estudada por estarem em um período diferente do proposto nesta pesquisa (pesquisas clínicas após fevereiro de 2020).

**Tabela 29 - Participação em outra pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	N	%
<b>Participou de outro pesquisa clínica</b>	Melanoma		Ginecologia	
1 – Sim	21	8,90	6	4,32
2 – Não	203	86,02	128	92,09

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

Considerando a data de 28 de novembro de 2022 para o corte dos 24 (melanoma) e 16 (ginecologia) pacientes ainda vivos, temos como média de sobrevida 6,80 meses (grupo melanoma) e 16,61 meses (grupo ginecologia), quando avaliamos somente os pacientes que utilizaram os fármacos das pesquisas. Avaliando os dados, apenas para participantes com doença avançada, esse tempo passar para 6,40 meses (grupo melanoma) e 7,66 meses (grupo ginecologia).

**Tabela 30 - Tempo de sobrevida dos participantes até óbito ou último contato após saída da pesquisa clínica**

Variáveis Específicas Pesquisa	N	%	Média (meses)	N	%	Média (meses)
<b>Tempo de seguimento após saída da pesquisa</b>	Melanoma			Ginecologia		
Geral	235	100	9,38	139	100	16,64
Utilizaram p fármaco da pesquisa	140	59,57	6,80	96	69,06	16,61
Falha na triagem	95	40,42	13,17	43	30,93	16,70
Avaliação das pesquisas para doença avançada	208	100	7,64	94	100	9,92

Pesquisas paliativos – utilizaram fármaco	131	62,98	6,40	59	62,76	7,66
Pesquisas paliativos – falha de triagem	77	37,02	9,76	35	37,23	13,73

Fonte: autoria própria - dados da pesquisa.

As características da população foram avaliadas no intuito de conhecermos melhor os pacientes, servindo entre outras, no auxílio do planejamento dos cuidados prestados e para subsidiar as correlações e avaliações das vulnerabilidades, dos participantes de pesquisa clínica, elencados por Keneth Kipnis.

## 5.2 ENFOQUE NAS VULNERABILIDADES

Ao analisarmos as características da população estudada e correlacionamos com as 07 vulnerabilidades descritas por Kipnis, observamos que alguns desses dados nos apontam possíveis situações em que essas vulnerabilidades possam ser identificadas, e verificamos ocorrência das vulnerabilidades médica, deferente, alocacional e Infraestrutural. Utilizaremos essas correlações para fomentarmos a discussão a seguir.

Para a vulnerabilidade médica, temos alguns dados que corroboram com as indicações feitas por Kipnis como por exemplo 61,5% das pesquisas serem para portadores de doença em condição paliativa e devido a isso, 86,08% da população possuía metástases ao consentir para algum pesquisa clínica e tivemos 01 pesquisa de uso compassivo que recrutou 1,54% dos participantes.

Kipnis oferece como exemplo de vulnerabilidade médica um paciente que foi selecionado por ter um problema grave de saúde para o qual não há medicamentos satisfatórios ou que não possua opções de tratamento. Essas características ou circunstâncias estão presentes na população estudada. Concordo com Kipnis quando ele diz que o sujeito, por ter opções esgotadas, pode estar disposto a aceitar riscos que antes ele não aceitaria. Do meu ponto de vista nestas ocasiões não ocorre nenhum tipo de coação, mas sim uma permissividade que talvez nutra uma voluntariedade que não seja a genuína. Sendo assim, não que não seja voluntário, mas que está voluntariedade tenha sido estimulada mais pelo contexto causado pela falta de opção do que pelo desejo real de participar da pesquisa e ciência.

Kipnis ainda se preocupa se a oferta da pesquisa é feita de forma justa ou se ela explora esta condição de voluntariedade acentuada pelo contexto anteriormente comentado. Na realidade, a preocupação extrapola o julgamento. As pesquisas ofertadas a essa população não

demonstraram, propriamente, uma oferta injusta, ou de ponderação entre benefício e malefício de uma forma menos adequada ao paciente. De um modo geral esse tipo de avaliação é realizado a priori pelos CEP's embora deva sempre ser revista. Será que aceitando voluntariamente a pesquisa, esse paciente não está renunciando a outra condição ou acesso a outro serviço que lhe seria de tão grande valia quanto a pesquisa clínica?

O que levanto aqui não é fazer ou não a pesquisa clínica, este por muitas vezes se mostra benéfico ao paciente, possibilitando o uso de medicamentos (aprovados) aos quais ele não teria acesso e podendo lhe trazer qualidade de vida pelo tempo que ainda lhe resta. O que entra em concordância com Pires que afirma que se o sujeito não tiver certeza de que terá uma chance de benefício, caracterizaria uma vantagem injusta à oferta dessa pesquisa. Entendo que aqui o justo e o injusto são traduzidos por estes participantes como riscos e benefícios, para eles o justo, se tem benefícios e injustos quando se tem mais riscos.

O que resalto é que devemos avaliar os cenários e condições nas ofertas da pesquisa, para que nenhum tipo de benefício seja minimizado ou deixado de ser ofertado a este paciente, como por exemplo, não ofertar o melhor padrão de cuidado, como por exemplo, os cuidados paliativos. Avaliando individualmente cada grupo, o de melanoma leva em média 34,89 meses do diagnóstico até o consentimento e 9,74 meses da descoberta da metástase até a pesquisa clínica, porém 20,28% já são de estadios IV ao seu diagnóstico e destes 5,07% têm na pesquisa clínica sua primeira terapêutica ou ainda 19,97% desta população já realizou 4 ou mais terapêuticas antes de aceitar participar de uma pesquisa clínica.

O cenário descrito acima expõe 02 adversidades que carecemos ponderar, o tênue limiar conceitual entre tratamento e pesquisa clínica dificulta, um sujeito que tem vários outros fatores agregados no seu contexto, distinguir que não está recebendo o tratamento (cuidado personalizado) e sim pesquisa clínica (cuidado generalizado) e aí, estamos diante do conhecido equívoco terapêutico. E a outra questão é o fato de que os riscos e benefícios podem estar sendo ponderados sem levar em consideração os cuidados paliativos como tratamento padrão (de cuidados) a ser ofertado. Essa segunda adversidade vamos discutir mais à frente.

Ocorre o equívoco terapêutico quando:

existe quando os indivíduos não entendem que o objetivo definidor da pesquisa clínica é produzir conhecimento generalizável, independentemente de os sujeitos incluídos na pesquisa poderem potencialmente se beneficiar da intervenção em pesquisa ou de outros aspectos do ensaio clínico. (HENDERSON *et al.*, 2007, p. 1736).

O equívoco terapêutico pode ocorrer quando a linguagem utilizada no provimento das informações ao paciente não é satisfatória ou ainda essas informações são deficitárias, ou quando o participante interpreta essa informação de seu jeito, atendendo a uma demanda própria de compreensão dos dados recebidos (NETO, 2017). Desta forma o processo de decisão voluntária encontra-se mascarada.

Saliento que 89,40% são metastáticos ao consentir, o que por si já se enquadra na vulnerabilidade médica descrita por Kipnis. Mas 50,73% possuem mais de 2 sítios de metástase neste momento, 55,30% já realizou alguma terapêutica para doença metastática e 5,07% possuem ainda entre 25 e 34 anos. Será que essa carga a mais de doença não faz com que o paciente seja ainda mais permissivo ao consentir? Isso não daria a ele um peso maior para a participação nas pesquisas? Agregado a isso, por serem pacientes com doença avançada, apresenta no início do processo de consentimento sintomas como dor, náusea, depressão, astenia que podem influenciar no processo de decisão.

Pensando no conceito de Luna, que as vulnerabilidades são camadas, ao associar o prognóstico sombrio e a ideia de que a doença já não está mais localizada, entendemos que esse paciente possui fatores complicadores (nomenclatura utilizada por esta autora para dados que podem agregar uma carga emocional ou ainda influenciar de alguma forma o candidato) a esta camada de vulnerabilidade, a vulnerabilidade médica. Camada essa que, em concordância com o Kipnis, demonstraria a desesperança e, consentir para pesquisas, pode ser visto como alguma possibilidade de ainda lutar contra a doença.

Não muito diferente disso apresenta-se a população de pesquisas em ginecologia, onde a população levou 33,70 meses do diagnóstico até a pesquisa, sendo 11,85% estágio IV ao diagnóstico, 80,74% são metastáticos o consentimento e levam 16 meses do diagnóstico de metástase a oferta de pesquisa clínica.

Podemos gerar um desequilíbrio na balança de avaliação risco benefício, quando a ponderação ética está baseada num conceito de tratamento que visa somente a cura. O risco a ser avaliado não é somente o risco físico, “risco de sofrer danos físicos”, a avaliação deve considerar que “os interesses e o bem-estar do indivíduo devem prevalecer sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade” (UNESCO, 2006, p. 6).

A avaliação deve ser realizada de forma a mensurar as possibilidades a serem ofertadas a este participante, observando a terapêutica como um todo e não com foco central num “tratamento potencialmente curativo”. A cultura curativista pode impregnar toda uma avaliação ética e o benefício dos cuidados paliativos como alternativa, ou melhor, como o

cuidado padrão. pode deixar de ser ponderado, assim este benefício não é ofertado ou ainda é oferecido de forma minimizada, disfarçado de palição. A população em questão, com câncer ginecológico, apresenta 5,18% de jovens entre 25 e 34 anos, 47,78% das mulheres com metástase apresentam mais de 2 sítios metastáticos e 65,18% já realizaram alguma terapêutica para doença avançada, 21,48% (das que já fizeram tratamento para doença avançada) realizaram 4 ou mais terapêuticas até o consentimento, sendo que apenas 0,74% das pessoas com metástase fizeram como primeira terapia a pesquisa clínica. Assim como no grupo de melanoma os sintomas ao consentir podem influenciar na tomada de decisão e estão presentes sangramento, dor, astenia, náuseas e insônia. O que agrega uma carga ainda mais “dramática” para esse momento do percurso da doença.

Todos os fatores complicadores aqui elencados levantam a hipótese que esse participante pode levar em consideração a proximidade com o desfecho morte ou ainda com o estado de debilidade como um fator a mais para ponderar. Sendo assim, quanto mais tratamentos, tempo tratando ou sintomas, a noção real de que sua saúde não vai bem é mais palpável. As ofertas são encaradas de modo diferente agora.

Outro fator que devemos considerar é o tempo desde a identificação da metástase até a indicação/oferta da pesquisa clínica. Na população de melanoma 27,4% tem entre 0 e 2 meses entre a descoberta de metástase e a oferta/consentimento em uma pesquisa clínica, e na população de ginecologia esse percentual é de 11,11%.

O “impacto” causado pela descoberta que a doença não é mais somente no local que se originou e que a mesma, em muitos casos como é dito pelos pacientes “andou”, é outro fator que temos que observar no momento do processo de consentimento. Estar sob a emoção inicial desta descoberta é muitas vezes um momento delicado e mesmo que o/a paciente não saiba o quão relevante isso é para seu prognóstico, perceber que a doença “andou” para mais de 1 lugar (como vimos nos dados anteriores – mais de 2 sítios de metástases) é por vezes “perturbador”.

Ou ainda no cenário no qual se deu essa pesquisa (onde o paciente/participante é encaminhado para a unidade de cuidados paliativos após ser constatado a falta de benefício clínico nas terapias oferecidas), os candidatos devem optar entre o cuidado paliativo e a pesquisa. O participante muitas vezes não possui o conhecimento do que são os cuidados paliativos e considera que “acabou a luta” e não é um lugar agradável a se cogitar. Acresce-se a isso todos os fatores complicadores elencados o que lhe faz pressentir que este encaminhamento para cuidados paliativos está chegando.

Com todo cenário discutido acima percebemos um participante que, em geral, “sente” que é um paciente paliativo, mas provavelmente não compreende a situação na qual está envolto. Este está diante da escolha entre “tratar” ou aceitar que “não se pode fazer mais nada”. Mas na realidade, com os dados avaliados acima, encontramos um indivíduo que, se respeitarmos os critérios mínimos estabelecidos em pesquisas clínicas como (PS, quantidade de linhas terapêuticas entre outros), em nada difere daqueles que já encontram-se usufruindo dos cuidados paliativos.

Se falarmos de justiça “como um tratamento justo, equitativo e apropriado, levando em consideração aquilo que é devido às pessoas” o que remete de forma ampla de distribuição dos direitos e responsabilidades na sociedade (Justiça Distributiva) (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 352) nos damos conta que os pacientes que recebem cuidados paliativos têm o mesmo direito de participar de pesquisas clínicas quanto aqueles que ainda não foram encaminhados a esta unidade específica de tratamento.

O que ocorre é que as pessoas que estão em cuidados paliativos podem ter a oferta limitada para participar das pesquisas clínicas já que em geral a comunicação para esse tipo de evento não chega de forma tão fomentada quanto nas outras unidades ditas como curativistas. A falta de fomento ou ainda interesse nesse “assunto” muito se deve a segregação física das unidades, por questões políticas alheias a esta pesquisa e ao paternalismo exercido pela “ditadura paliativista” onde os especialistas escolhem que o “seu paciente” não deve mais ser invadido. Mas se tratando de ética, onde fica a autonomia deste paciente? Quem escolheu estar lá? Ele foi encaminhado diretamente na proposta de receber melhor cuidado ou por que em seu tempo não havia oferta de pesquisas clínicas? E por que ele não pode receber as 02 terapêuticas se assim desejar?

Ressalto que tanto para a decisão de participar de pesquisa clínica, quanto para a decisão de receber cuidados paliativos exclusivos, o paciente/participante deveria ser esclarecido quanto sua real situação, os benefícios de cada terapêutica de forma clara e acessível. Somente assim encontraríamos a real autonomia destes.

Revedo os conceitos de Kipnis, a vulnerabilidade deferente é, a meu ver, uma das mais delicadas a serem avaliadas, já que se trata de padrões subjetivos a serem ponderados na população. Para examinar este tipo de vulnerabilidade precisamos estar atentos às questões sociais e culturais que podem exercer algum tipo de influência (“peso”) que possa ser levado em consideração pelo sujeito quando ele se encontra no processo de consentir. Questões essas, que podem ajudar a desequilibrar sua ponderação em favor de alguma decisão que não fosse

genuinamente a de sua vontade, supervalorizando a opinião de um outro a quem atribui maior competência ou valor social. Como Kipnis sugere, a questão aqui é reconhecer e minimizar essas pressões sociais, que embora não estejam sendo impostas, podem fazer pender sua decisão no sentido de privilegiar a posição daquele que é por ele reconhecido como “autoridade”.

A proposta de Kipnis é avaliarmos essa subjetividade no momento da abordagem ao candidato à pesquisa clínica, o que não foi realizado nesta pesquisa. Entretanto, podemos elencar alguns dados que podem auxiliar na identificação de possíveis fatores deferentes ou ainda de fatores complicadores para esse tipo de vulnerabilidade. Elencamos a idade avançada, a escolaridade e quem e em que circunstâncias é indicada a pesquisa clínica. Se avaliarmos alguns dados como a faixa etária, os maiores de 75 anos são encontrados em 13,36% na população de melanoma e 2,96% na população de ginecologia.

Refletindo sobre o que Cunha e colaboradores (2012) dissertam sobre a preconceção social da velhice estar “ligada a degradação biológica e cognitiva”, e que assim os profissionais de saúde renegam a capacidade decisória do idoso e, menosprezando sua capacidade de compreensão, fornecem assim informações superficiais de seu diagnóstico e terapêutica, usando “expressões pueris” ou ponderando sobre comunicar ou não prognósticos mais sombrios (VISENTIN; LABRONICI; LENARDT, 2007). Os profissionais muitas vezes assumem uma postura paternalista por conjecturarem que os idosos são ou estão “incapazes de decidir de forma sensata a respeito de sua saúde”(CUNHA *et al.*, 2012, p.659). Assim tomam o processo decisório para si ou transferem essa tomada de decisão ao cuidador quando presente, interrompendo a autonomia destes idosos.

Neste cenário, é razoável que o paciente idoso se sinta inseguro para tomar decisão. Devemos nos atentar para a ocorrência da prática paternalista e se a “preconcepção” de incapacidade do idoso está sensibilizando ou reforçando o comportamento deferente do participante com idade avançada. Seja por menor aporte de informação e/ou se essa for direcionada prioritariamente ao seu cuidador, o participante pode acabar considerando mais o desejo do seu familiar (que entende melhor), ou pode acatar suas considerações com medo de que a família entenda que desistiu de “viver” por “abrir mão de um tratamento”. Essa realidade fica mais acentuada quando esse idoso possui uma doença avançada e a pesquisa é a única oferta para realizar uma terapêutica que vise “combater o câncer”.

Além disso os dados de escolaridade que 5,53% da população de melanoma e 1,48% da população de ginecologia não possui escolaridade, 29,03% e 28,15%, respectivamente,

possuem baixa escolaridade. Esses dados, que em uma população latina, onde o conhecimento é interpretado como “poder” essa população pode entender que a orientação, convite ou opinião de um indivíduo mais “letrado” é a melhor ação a ser seguida deixando seu real desejo suprimido.

O cenário de encaminhamentos à pesquisa clínica é outro fator de ponderação. Os pacientes de ginecologia são encaminhados em 42,45% por médicos residentes e 20,86% por médicos staffs do Instituto. Os residentes encaminharam 30,51%, conforme descrito em prontuário, em prescrição de conduta após discussão com staffs sobre alternativas e 27,12% são encaminhados em prescrição de conduta sem nenhum dado de discussão, mesmo existindo alternativas terapêuticas. Quanto aos médicos staffs, esses encaminham em prescrição de conduta sem nenhum dado de discussão em 51,72% e 20,69% como prescrição de conduta, após esgotamento de terapias – cirurgia ou quimioterapia, ou seja, sem descrição de ponderação quanto aos cuidados paliativos.

Os dados apresentados levantam algumas hipóteses sobre a qualidade do dado encontrado nos prontuários e as possibilidades para a ocorrência dessas lacunas de informação. Podemos inferir algumas condições que vão desde recursos humanos escassos até a dificuldade que os profissionais encontram ao se deparar com a comunicação de notícias difíceis e com a transferência para os cuidados paliativos. Obstáculos quanto a qualidade dos dados descritos em prontuários não são uma exclusividade do local de pesquisa analisado, outros pesquisas demonstram o mesmo impasse (BOMBARDA; JOAQUIM, 2022; MESQUITA; DESLANDES, 2010; SILVA *et al.*, 2017).

Em sua pesquisa Sampaio (2010, p.25) aponta fatores secundários para a qualidade de preenchimento como demanda de trabalho e tamanho da equipe, condições estruturais adequadas para o atendimento, disponibilidade do prontuário, entre outras. Mas para ele o fator fundamental, no plano individual, é “o desrespeito ao código de ética, ou a sua não internalização como práxis, [que] vem excluindo o outro de uma relação que deve ser de troca e de diálogo”.

A precariedade da relação médico-usuário gera e é gerada por uma tensão entre autonomias. O médico envolto em poderes e dependências tecnológicos, míticos, culturais, organizacionais, de um lado e os usuários com seus medos, crenças, frustrações, desejos e tradições culturais, de outro. (SAMPAIO, 2010, p. 25).

Segundo Pimentel (2005 *apud* SAMPAIO, 2010) o cuidador, e aqui lemos como o profissional de saúde, revela em seus atos seus receios frente a dor do outro:

O cuidador também tem suas carências afetivas que podem incluir crises de identidade, dúvidas profissionais, solidão, sensação de esvaziamento existencial e não raro, depressões que se revelam de forma mascarada escamoteando a angústia que é reduzida cuidando da dor do outro, muitas vezes trabalhando de uma forma inadequada, narcísica, onipotente e autoritária. (PIMENTEL, 2005, p. 37 *apud* SAMPAIO, 2010, p. 50).

Sampaio (2010) em sua pesquisa que avaliou prontuários na grande Recife, identificou os entraves que resultaram nas falhas no seu preenchimento e realizou grupo focal com os representantes das equipes de saúde (dirigentes e equipe assistente). Como resultado de seus pesquisas, o autor elencou algumas razões para as falhas: “as diferenças de posição social, de nível cultural e intelectual, que operam como entraves a um correto diálogo entre os atores envolvidos e como obstáculo a um adequado preenchimento de prontuários”; “o diferencial de educação, e de nível sócio econômico entre médicos e pacientes gerava uma linguagem de incompreensões mútuas entre os atores envolvidos na relação”; “a postura dos médicos apresentava flutuações, ou seja, estava condicionada ao nível de exigência, da classe social do usuário, da pressão externa que poderia ser exercida, ou não.” A discussão que Sampaio apresenta contribui para a elucidação da falta de dados quanto ao encaminhamento dos participantes.

A ausência de dados nos prontuários levanta a hipótese de que da mesma forma que a informação escrita encontra-se ausente a informação verbal também pode ter sido omitida. Sendo assim as condições para a tomada de decisão podem ter sido pautadas em uma verdade incompleta.

Informações falseadas, incompletas ou mal-entendidas podem ocasionar defeitos de raciocínio, por meio dos quais os indivíduos formam suas opiniões baseados em fatos manifestamente implausíveis e compreendem sua decisão autônoma. As informações devem ser adaptadas às circunstâncias do caso e as condições sociais, psicológicas e culturais, utilizando-se um padrão orientado para cada paciente que dominamos de padrão subjetivo. (FORTES, 2009, p. 3).

O trabalho realizado no Inca sobre comunicação de notícias difíceis permitiu uma conversa ampla dos profissionais da assistência e gestão sobre as dificuldades de comunicação destes e a prática diária de assistência na oncologia e nos cuidados paliativos. A pesquisa revelou o “isolamento dos profissionais em suas competências e responsabilidade individuais” e complementou que

[...] quando a doença progride e o profissional – especialmente o médico – não encontra mais amparo nos recursos tecnológicos, a falta de preparo dos profissionais para a comunicação e para o suporte emocional aos pacientes torna-se evidente,

gerando silenciamentos, falsas promessas de cura ou comunicações abruptas de prognósticos adversos com sérios prejuízos à relação terapêutica. (PENELLO; MAGALHÃES, 2010, p. 17).

Em nosso caso, sabemos que, no campo da saúde, a cultura científica renega sua contraface: a doença, o envelhecimento e a morte. As ideologias dominantes na saúde criam extensas zonas de silenciamento sobre os limites dos tratamentos, seus efeitos adversos, a fragilidade da vida e a vulnerabilidade dos profissionais. Desafiados em suas competências e isolados em suas responsabilidades individuais, os profissionais vivem esses limites com conotações de fracasso e impotência pessoal mantidos, o mais das vezes, no âmbito privado de cada um. (PENELLO; MAGALHÃES, 2010, p. 31).

Neri e Marinho (2010), em suas rodas de conversa realizadas em conjunto com os profissionais envolvidos no projeto, proporcionaram a reflexão sobre a dualidade entre os modelos assistenciais existentes: “A assistência curativa, com foco mais voltado para o tratamento e a cura da doença, e a assistência paliativa, que busca garantir a melhor qualidade de vida possível ao paciente no momento do esgotamento dos recursos curativos”, temática que frequente permeou os encontros.

Essa distância traz prejuízos aos pacientes, porque se tornam o ponto de articulação entre duas linguagens e dois projetos terapêuticos radicalmente opostos. Prejuízo aos familiares, confusos ao terem que decidir sobre a transferência de uma assistência a outra, pela descontinuidade existente, recaindo sobre eles o peso de uma responsabilidade sobre o destino do parente enfermo. Prejuízo também aos profissionais, compelidos a produzir um frágil equilíbrio no trabalho cotidiano com o sofrimento, a doença e a morte, efetuando, não raro, um exercício diário de estratégias defensivas, como evitar o contato mais íntimo com o paciente para não ser questionado sobre diagnóstico e prognóstico, o que requer ajustes e adequações, que resultam muitas vezes em adoecimento. (NERI; MARINHO, 2010, p. 97).

A experiência relatada por Neri e Marinho traz uma importante reflexão quanto aos antagonismos em torno do curativismo e dos cuidados paliativos, quanto ao entendimento da atribuição médica, que em virtude de sua lógica Biomédica que é impregnada por suas bases conceituais de diagnóstico e terapêutica (terapia, cura, tratamento, ...), acabam por “valorizar a ação curativa em detrimento da sua missão de cuidar” (NERI; MARINHO, 2010, p.1 02).

Esse enquadre hegemônico da racionalidade médica pode explicar, parcialmente, por exemplo, as dificuldades de aceitação pelo corpo de profissionais, e também pelos pacientes, da assistência paliativa, cujo objetivo é o controle de sintomas e não mais a erradicação da doença. No caso dos cuidados paliativos, além dessa vinculação com uma terapêutica pouco valorizada pela racionalidade médica, há também a sua vinculação com um aspecto de nossa existência vivenciada como trauma, assumindo um caráter inominável, impossível de representação, e como tabu: a morte. (NERI; MARINHO, 2010, p. 102).

Para a população de melanoma apresenta 35,32% dos encaminhamentos realizados pelos médicos staffs em oncologia clínica, 26,38% o encaminhamento se deu pelo médico assistente fora do Instituto (encaminhamento extramuros) e ainda apresenta 15,32% encaminhados pelos médicos staffs cirurgiões, diferentemente da população ginecológica. Nesta 42,45% foram realizadas pelos residentes em oncologia clínica, 25,18% por triagem ativa da equipe de pesquisa clínica e 20,86% pelos médicos staffs em oncologia clínica. O encaminhamento extramuros se deu em menor quantidade 10,79%.

Elucidando melhor a questão dos encaminhamentos extramuros, temos algumas situações em que o centro ofertou medicamentos e/ou produtos investigacionais que já eram referência internacional para determinadas indicações e que no Brasil ainda não tinham sido aprovadas ou então estavam aguardando precificação pela agência regulatória brasileira. Sendo assim a única forma de utilizar este medicamento no Brasil, naquele determinado momento, era via pesquisa clínica. Em geral é um longo caminho entre pesquisa clínica, aprovação do medicamento, precificação e este incorporados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)) quando então se tornam obrigatórias no quadro de fornecimento dos planos de saúde. Daí temos um expressivo número de encaminhamentos extramuros.

Se pensarmos a valoração e “peso” da figura e “discurso” do médico em nossa sociedade e associarmos a isto a formação médica onde ainda existe a cultura do “poder médico” e seu “paciente” –

[...] aquela passa a ser visto como devendo necessariamente submeter-se a sua tutela, de modo por vezes incondicional. Algo da ordem de uma abdicação temporária – enquanto for ‘seu paciente’ – de sua autonomia, de seu poder de reflexão sobre si mesmo, de decisão sobre si, de conhecimento intuitivo e, sobretudo, vivencial de si mesmo. (MARTINS, 2004, p. 25).

Temos aí um cenário que, juntamente com fatores de complicação que podem estar presentes, nos faz compreender a vulnerabilidade deferente, aquela em que a opinião de outrem é melhor para mim, mesmo que isso não seja meu desejo. Devo fazer o melhor, ouvir minhas razões e desejos, ou as razões e emoções do médico a minha frente? Além disso, voltamos ao ponto discutido na vulnerabilidade médica, a voluntariedade do sujeito, mais uma vez encontra percalços em seu caminho, já que a voluntariedade alicerçada em premissas não verdadeiras, incompletas ou em premissas de outrem não são genuinamente espontâneas.

A visão de Kipnis sobre a vulnerabilidade alocacional perpassa pela condição de carência de bens sociais que podem estar sendo ofertados ou minimizados mediante a condição de consentir em pesquisas clínicas. O problema, mais uma vez em sua visão, não é aceitar a oferta, o problema em si é, se aceitando ele estaria recebendo um “acordo” justo. Mas a realidade na qual Kipnis pondera é diferente da realidade brasileira, a realidade americana compõe-se de sujeitos que podem receber financeiramente pela participação em pesquisas clínicas, participantes que podem não estar inclusos no sistema de seguro saúde. Incluindo as pessoas marginalizadas e aqueles que por algum motivo não possuem seguro saúde, não necessariamente fazendo parte dos que vivem à margem da sociedade.

No Brasil embora os pacientes/candidatos possam não ter planos de saúde (o que seria o seguro saúde americano) ele ainda tem direito aos cuidados em saúde (SUS), a carência social permanece em pauta e por muitas vezes dificulta o acesso ao serviço de saúde que lhe seria de direito. Assim a vulnerabilidade alocacional e a social, ao serem analisadas com o olhar de quem avalia a realidade brasileira, por muitas vezes se confundem ou até mesmo se fundem. Já que a vulnerabilidade alocacional trata de carência de bens e a social de grupos socialmente desvalorizados.

Não podemos negligenciar dados como o tempo dos sintomas até diagnóstico (40,47 e 9,24 meses para melanoma e ginecologia respectivamente), tempo do diagnóstico até matrícula para primeira terapia no Instituto (1,84 e 1,12 meses) e o tempo da matrícula até convite para pesquisa (1,64 e 0,89 meses). Embora o tempo entre os sintomas e o diagnóstico em melanoma serem bem altos, uma parte disso se deve ao fato que por muitas vezes o melanoma surge por alteração de uma “pinta” já existente e esse paciente apenas recorda, na maioria das vezes, desde quando tem a pinta e não quando ela se transformou. Contudo, esses dados em conjunto com os dados de índice de metástases ao diagnóstico e estadiamento avançado ao diagnóstico (estadio III 21,66 e 46,67; estadio IV 20,28 e 11,85), podemos estar diante de indicadores indiretos de dificuldade de acesso, o que levanta a hipótese da existência de barreiras ao acesso a cuidados de saúde destes participantes.

Como vimos anteriormente, em geral, o primeiro acesso em saúde se dá pelo nível básico (ESF ou EAP) que encaminha essas pacientes ao ambulatório de especialidades. Silva e Osório (2022) apontam a “desarticulação existente no sistema de saúde público brasileiro.” Desarticulação essa que gera obstáculos ao ingresso desse paciente ao sistema de saúde ou a terapêutica necessária. Como reforça Queiroz (2022) em sua pesquisa, que evidenciou a relação da piora clínica em decorrência da fragilidade da rede de acesso à saúde

especificamente no que tange os “movimentos de transferência e contratransferência para serviços de referência”.

A configuração das redes de atenção representa inúmeras possibilidades de conexão que podem favorecer, ou não, o acesso da população à assistência. A marcada limitação das ligações dos municípios àqueles que lhe são superiores na rede, em um quadro de escassez, pode representar, em vez de uma eficiente organização de rede, uma forma de racionamento que não admite alternativas. (OLIVEIRA *et al.*, 2011, p. 324).

Queiroz (2022) e Lopes (2019) elencam múltiplas dificuldades que esses pacientes defrontam como: custeio com transporte e alimentação, distância do local de residência até o tratamento, dificuldade no agendamento de exames, escassez de profissionais, superlotação dos serviços, morosidade nos encaminhamentos médicos, prorrogando as marcações de consulta para investigação diagnóstica, referenciamento incorreto. A indagação a ser realizada é se os pacientes/candidatos que passaram por todas estas barreiras e enfim encontram-se em terapêutica ou vão iniciar, não seriam mais abertos a aceitarem a oferta indicada pelo seu médico assistente com mais prontidão?

Para vulnerabilidade social, onde procuramos se um sujeito pertence a um grupo socialmente desvalorizado, não observarmos características que fossem claramente deste padrão. O que vale levar em consideração é a questão de que a maioria dessas pesquisas são desenhadas para uma população paliativa. Cabe então a pergunta: Não seria um exemplo de vulnerabilidade social, onde prioritariamente se avalia a eficácia de um medicamento em uma população de estadios paliativos ao invés de iniciar as pesquisas em uma população de adjuvância?

É comum experienciar dificuldades de recrutamento em pesquisas de adjuvância, já o oposto ocorre nas pesquisas com pacientes em estadios avançados. Todos os fatores aqui discutidos não poderiam estar contribuindo para essa inclinação? A própria população demonstra a diferença de aporte sendo 7 pesquisas, o equivalente a 19,4% em neoadjuvância ou adjuvância *versus* 23 pesquisas, o equivalente a 63,9% de pesquisas com finalidade paliativa.

Quanto ao recrutamento os dados ficam ainda mais díspares, mas temos que considerar a grande diferença na oferta de pesquisa, 37 participantes para pesquisas em neoadjuvância e/ou adjuvância *versus* 283 participantes em pesquisas para doença avançada. Um fato interessante foi a diferença no recrutamento para pesquisas que utilizavam o mesmo fármaco para a mesma patologia, porém com estadios diferentes e estavam abertos para recrutamento

praticamente ao mesmo tempo. Esses apresentaram 3 participantes para o de adjuvância versus 8 participantes para o de 1 linha metastática. Esses dados deixam a dúvida se a diferença no recrutamento se dá devido ao fato de termos mais candidatos em situação paliativa na rede de assistência ou se o baixo recrutamento está relacionado a renúncia da oferta.

Prasad e Lindner (2018) debatem em seu artigo “Why is reserach in early-stage cancer reserch so low?” essa questão e argumentam que os pesquisas:

[...] precisam ser comparativamente longos para demonstrar melhorias na sobrevida, porque os pacientes com câncer sólido em estágio inicial têm uma alta expectativa de vida, uma longa duração da pesquisa clínica reduz a duração efetiva da patente, portanto os lucros, porque as empresas normalmente registram as patentes no início da pesquisa e não quando o medicamento é aprovado. (PRASAD; LINDNER, 2018, p. 4, tradução nossa).

Assim sabemos que o binômio tempo *versus* lucro é imprescindível para as indústrias farmacêuticas. Deste modo a construção de pesquisas visando estadios mais avançados ou com sobrevida menores que 5 anos, não são só economicamente mais interessantes como mais operacionais. De modo geral não estamos aqui retornando a discussão da vulnerabilidade médica? Onde a vulnerabilidade médica dos “desesperados” auxilia nos interesses da pesquisa?

Não devemos repudiar os argumentos que “políticas que reduzam o atraso de comercialização entre o início do teste e aprovação dos produtos investigacionais podem aumentar o desenvolvimento de medicamentos e, em última análise, reduzir a mortalidade”. Sim, mas a história da ética em pesquisa clínica já presenciou argumentos parecidos como esses, devemos estar atentos para que a ciência e seu desenvolvimento não ocorram minimizando a qualidade de vida de outros, todo suporte deve ser ofertado pautado em diretrizes éticas e médicas, não se limitando às ofertas de medicamentos.

A vulnerabilidade infraestrutural refere-se à adequação da estrutura do centro de pesquisa para gerir o pesquisa clínica, sobre ter os recursos humanos e de infraestrutura para que este seja conduzido num ambiente ético e seguro. Ao escolher um centro de uma Instituição de renome e de larga experiência acreditamos estarmos livres desse tipo de adversidade. A estrutura apresentada pelo centro segue o padrão das recomendações normativas brasileiras (ANVISA, 2020).

Pretendemos ampliar o conceito e avaliar não somente a estrutura do centro, mas o meio no qual este se insere. Poderia o cenário social, político e econômicos no qual o centro

está inserido, auxiliar no surgimento de brechas nas quais a vulnerabilidade de infraestrutura pode fazer morada?

Ao avaliarmos o cenário de aporte de pesquisas para essa população, observamos que a maior parte das pesquisas são fase 3 e alguns oferecem o tratamento padrão ou tratamento nomeado como “ouro”, preconizado em literatura Internacional, adicionado ao produto investigacional. Não que isso seja um problema, pelo contrário, é aí a oportunidade real do paciente, pois está recebendo o melhor medicamento que muitas vezes não está disponível, para a sua doença, no seu hospital de referência.

Reavaliando os dados de oferta das pesquisas neste centro observamos que 41,67% das pesquisas ofertadas, disponibilizavam medicamentos e/ou produtos investigacionais com o padrão ouro da literatura e que não estavam disponíveis, para utilização, no Centro. Ainda temos 13,89% ofereceram a possibilidade de utilizar o padrão de fármaco utilizado no SUS ou um de resposta superior e 30,55% ofereceram o padrão sus acrescido do fármaco em pesquisa, sendo alguns com comprovação de resposta superiores (lista para comparação no apêndice 3).

Concordamos com Gyawali e Sullivan (2017, p. 96) quando levantam que esses novos medicamentos “melhoram substancialmente a quantidade e qualidade de vida dos pacientes com câncer. Do outro lado da moeda, esses novos agentes têm um preço substancial, literalmente, em preços altos e figurativamente e efeitos colaterais” (tradução nossa). E com isto encontramos dificuldades na alocação dos recursos públicos financeiro e a pesquisa clínica acaba sendo um refúgio para a obtenção destes medicamentos, como reitera Carnavalli (2021, p.169) “em muitas instituições públicas e privadas pelo país, especialmente no sul e sudeste. A pesquisa clínica tem sido cada vez mais convocada para o tratamento frente à falta de alternativas que possuam melhores tecnologias.”

Assim voltamos a questão central da nossa pesquisa, não estariam os candidatos/participantes limitados em suas escolhas em seu processo de voluntariedade? Uma vez que, só terão acesso “gratuito” a determinados medicamentos se estiverem inseridos em pesquisa?

Para as vulnerabilidades jurídica e cognitiva, não me deparei com dados que pudessem exemplificar as mesmas. Considero que seja em virtude de estas serem conceituadas muito próximo a descrição de vulneráveis pelas normas brasileiras de regulação em ética. E como a população escolhida para essa pesquisa, não pertence a nenhuma categoria dos chamados vulneráveis pelas normativas brasileiras, não foi possível encontrar estas vulnerabilidades nesta população.

Findamos deste modo, as ponderações quanto as características clínico epidemiológicas da população estudada e a relação com as vulnerabilidades dos participantes de pesquisa clínica propostas por Kipnis. Foi possível encontrar fatores complicadores, que levanta a hipótese das ocorrências das vulnerabilidades médica, deferente, alocacional, social e infraestrutural e a necessidade de oferta, equitativa, aos cuidados paliativos. De forma complementar, temos os dados relativos ao período de descontinuação dos participantes, que poderá auxiliar na compreensão quanto a importância da oferta aos cuidados paliativos.

Ponderando os resultados de forma agrupada, os participantes em avaliação pela equipe de pesquisa clínica em média por 12,21 meses; considerando o quantitativo de ps3 e ps4 adicionados (incapacitantes) temos 26,25% dos participantes; Mesmo com o uso (mais frequente) de analgésicos e opioides temos dor grau 2 como o evento mais comum acrescido de sintomas como astenia, anemia, hiporexia, constipação, em ambos os grupos e que são sintomas igualmente mais prevalentes na população em cuidados paliativos; temos uma porcentagem de 10,11 (melanoma responsável por 7,28% destes) em toda a população que vieram a óbito antes de serem descontinuados dos pesquisas.

Os dados elencados acima, no momento da descontinuação, reforçam o que avaliamos na vulnerabilidade médica, esses participantes estavam bem próximo de um perfil de pacientes que se beneficiariam dos cuidados paliativos ou estariam incluídos nele. Outros dados que pode evidenciar tal fato é que 17,90 % dos participantes que receberam os fármacos das pesquisas vieram a óbito em menos de 1 mês após a sua descontinuação da pesquisa. Restando lhes pouco tempo para usufruir dos benefícios dos cuidados paliativos.

Os dados sobre o tempo de seguimento após saída da pesquisa até óbito ou último contato, merece uma reflexão e uma avaliação mais detalhada com novas pesquisas quanto ao itinerário terapêutico dos participantes até o desfecho esperado. Não temos dados que mostrem as diferenças entre quem participou de pesquisa clínica e quem não participou, considerando o mesmo PS como ponto de partida, para considerar os desfechos de tempo e qualidade de vida. A avaliação deste itinerário, não estava contida no escopo desta pesquisa, e esta auxiliaria no entendimento das variáveis que influenciaram a vulnerabilidade dos participantes, objeto de nossa pesquisa. Uma hipótese que proponho para futuras pesquisas, seria se os cuidados paliativos implantados mais precocemente para os pacientes inseridos na rotina do Centro do que para aqueles que permaneceram em pesquisa clínica, não seria a responsável por melhor qualidade de vida?

## 6 CONCLUSÃO

Esta pesquisa fornece caminhos para fomentar a discussão de vulnerabilidade dos participantes de pesquisa clínica e principalmente da vulnerabilidade dos participantes portadores de doença avançada. Como discutiremos, na primeira parte dessa tese, a literatura não possui consenso quanto à questão da vulnerabilidade desses participantes. O que procurei nesta pesquisa foi avaliar sob outra ótica, para além das normativas, possibilidades da existência de camadas de vulnerabilidades.

O referencial teórico reforçou o conhecimento sobre participantes com doença oncológica e percorreu as visões e conceitos de vulnerabilidade. Isso nos possibilitou eleger um referencial embasado no conceito camadas de vulnerabilidade de Florencia Luna com a complementação metodológica para sua aplicação como Kenneth Kipnis propõe.

Neste trajeto encontramos alguns sobressaltos na realidade apresentada, dado que existem lacunas nas diretrizes de tratamento nacionais, como ausência destas para câncer de colo de útero e endométrio, defasagem na publicação das diretrizes terapêuticas de câncer de ovário e as diretrizes não serem elaboradas seguindo os números epidemiológicos do país.

A caracterização e tipificação das pesquisas foi realizada com o auxílio do Serviço de Pesquisa Clínica do hospital em questão que nos forneceu os acrônimos das pesquisas propiciando a localização dos dados públicos das pesquisas clínicas em questão. Das 36 pesquisas ficou em evidência a indicação do produto investigacional direcionados a portadores de doença avançada, fase III e com produtos investigacionais com resultados superiores as ofertadas na prática institucional do hospital ou um misto destes que seria a oferta dos medicamentos padrões deste hospital, acrescido de fármacos que apresentavam resultados sinérgicos.

Consequente as coletas de dados transcorreram sem grandes dificuldades, os 352 prontuários foram avaliados e a grande perda efetiva de dados foram relacionados aos dados referentes a renda e composição familiar. É notório o diminuto aporte as avaliações (completas) da equipe de assistentes sociais, sugerindo assim uma demanda maior que o aporte de profissionais.

A caracterização da população estudada foi um exercício à parte, ter tantas variáveis num único banco foi uma tarefa extenuante ao mesmo tempo que extremamente gratificante. Materializar em números o que por tanto tempo foram ideias, foi enriquecedor. Avaliar cada

prontuário e pensar em cada participante que passou em minha prática de 8 anos neste centro foi magnífico.

A população ganhou um perfil geral e cheio de surpresas, pois alguns dados não se encaixavam com minhas hipóteses iniciais. Essas características foram revisitadas com o questionamento de Kipnis repercutindo em meu “olhar” e algumas se destacaram: a presença de participantes muito jovens com doença avançada; a baixa escolaridade das mulheres do grupo de ginecologia; o longo tempo do sintoma até início de terapêutica; o tempo da descoberta da metástase até convite a pesquisa; as formas de encaminhamento, entre outras.

Enquanto algumas características não foram exatamente uma novidade as suas aparições, diferentemente outras, ganham robustez numérica o que me surpreendeu. Como o quantitativo de produtos investigacionais com resposta superior ao padrão do hospital, o quantitativo diminuto de mulheres negras.

Este trabalho apresenta algumas limitações que carecem ser exploradas em outros pesquisas e conjunturas. Entendo como limitações de meu pesquisa a avaliação retroativa dos dados e a não objetivação de entrevistas a esses candidatos. A entrevista e a coleta de dados prospectivos, em tempo mais próximos à obtenção do termo possibilitaria um dado, embora ainda subjetivo, mais acurado com a realidade vivenciada por este candidato. O método empregado, de análise de vulnerabilidade proposto por Kipnis, precisa ser melhor explorado e avaliado quanto a sua adequação às nossas culturas latinas e estrutura econômica e social. Uma avaliação mais abrangente e multicêntrica poderia suscitar mais pontos de tensão, como a questão do conceito de vulnerabilidade infraestrutural, e a relação entre vulnerabilidade alocacional e social que possuem uma tênue separação. É de fundamental importância a pesquisa do itinerário terapêutico dos participantes até a data de seu óbito, pois através deles podemos entender de forma pormenorizada as adequações a serem realizadas em prol da melhoria da qualidade de vida destes.

A discussão das vulnerabilidades, propostas por Kipnis, iniciaram com a avaliação das características a partir dos questionamentos, proposto em seu método, e encontramos 5 das 7 propostas por ele. E em resposta a hipótese desta tese que os pacientes/participantes oncológicos, com doença avançada, apresentariam camadas de vulnerabilidade pois possuíam uma limitação de recursos terapêuticos, se fez presente.

Encontramos indícios de vulnerabilidade médica, deferente, alocacional, social e infraestrutural. As mais marcantes para essa pesquisadora, foram as vulnerabilidades médicas e de infraestrutural. Ambas demonstraram um participante fragilizado pelo prognóstico que vê

na pesquisa clínica uma alternativa a seguir “lutando” contra a doença. Podemos ver que essa estratégia é inclusive estimulada até pelos *guidelines* nacionais. Mas com isso, na infraestrutura avaliada, o participante deixa de aceitar outros benefícios em favor da participação em pesquisa clínica.

Em momento algum estamos sugerindo aqui que não se deve realizar pesquisa clínica nessa população, ou que não foi ponderado o benefício máximo aos participantes. O que reforço é que o cenário de pesquisa contemple os cuidados paliativos e que os participantes não precisem renunciar a eles. Assim, para que haja uma voluntariedade autêntica, deveria ser ofertado aos participantes os tratamentos ouro, independentemente de aceitar a oferta de uma pesquisa clínica. Não esquecendo de reforçar que os cuidados paliativos são e devem ser considerados um padrão ouro de cuidados. A questão é que muito se pensa sobre a terapêutica ou tratamento padrão ouro, sem equalizar todos os cuidados necessários no enfrentamento da doença, assim precisamos tonificar que os cuidados são primordiais no tratamento.

A vulnerabilidade médica é a mais presente na literatura, filosoficamente defendida como uma condição que é por essência a definição de humanidade, mas é também responsável por exclusões injustas. A resistência a descortinar a condição de finitude do participante é que assim se permite ainda mais vulnerabilidade e priva o participante do cuidado adequado.

Para isso as políticas de saúde precisariam ser reavaliadas, pesquisas de fármaco-economia realizados, formações profissionais reformuladas e atualizações profissionais recorrentes. Porém podemos realizar medidas mais “imediatas” se ponderarmos os fatores complicadores da vulnerabilidade médica e minimizando estes, podemos então intervir no processo da não inclusão dos cuidados paliativos.

Evidentemente compreendo o panorama vivenciado pela rede pública de serviços em saúde, o quantitativo de profissionais em atividade nem sempre é suficiente pra implementações de ações deste porte. Embora estes mesmos participantes/pacientes já iriam vivenciar os cuidados paliativos em sua trajetória dentro do Centro. Mas acredito que algumas propostas são possíveis de implementação utilizando recursos escassos de forma mais efetiva até uma possível readequação funcional.

Uma proposta seria consulta ambulatorial em conjunto, sendo assistido pelas duas equipes (pesquisa e cuidados paliativos) com ponderação clínica em conjunto. A discussão dos desdobramentos clínicos pela doença poderia ser de grande valia para esse paciente/participante já que a interdisciplinaridade dos cuidados paliativos é de fundamental importância e benefício a estes pacientes tanto clínico quanto emocional, minimizando a

segregação atualmente aplicada que gera uma transição entre as equipes e unidades de forma conturbada para este participante que agora retorna ao status de paciente quando descontinuado das pesquisas. E auxiliando a pesquisa clínica no manejo específico de doença avançada, além de assessorar no reconhecimento precoce dos participantes que já não possuem benefício clínico.

Outra proposta, que auxiliaria até a implementação de um possível atendimento conjunto, seria a atualização permanente da equipe do serviço de pesquisa. Estas poderiam ser realizadas pela própria equipe dos cuidados paliativos, valendo-se assim da expertise desta equipe. Não é incomum, encontrar profissionais no frescor de suas profissões e que tiveram uma experiência exígua com participantes oncológicos e principalmente com doença avançada. Atualizações permanentes elevariam, ainda mais, o nível da qualidade da assistência prestada por toda a equipe. O aprendizado mútuo seria, principalmente, benéfico ao maior interessado, o participante de pesquisa clínica.

## REFERÊNCIAS

AGRAWAL, M. Voluntariness in clinical research at the end of life. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 25, n. 4, p. S25-32, Apr. 2003. DOI: 10.1016/s0885-3924(03)00057-5.

ALMEIDA, J. L. T. **Respeito à autonomia do paciente e consentimento livre e esclarecido: uma abordagem principalista da relação médico-paciente**. 1999. 132 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999.

ANJOS, M. F. A vulnerabilidade como parceira da autonomia. **Revista Brasileira de Bioética**, v. 2, n. 2, p. 173-186, 2006.

ANS. Dados Gerais - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2022. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em: 11 mar. 2021.

ANVISA. **Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico**. Guia no 35/2020 – versão 1. [S. l.]: ANVISA, 2020.

BAYLIS, F.; KENNY, N. P.; SHERWIN, S. A relational account of public health ethics. **Public Health Ethics**, v. 1, n. 3, p. 196-209, 2008.

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

BEREK, J. S. *et al.* Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. S1, p. 61-85, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>.

BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 143, p. 22-36, 2018.

BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. S1, p. 28-44, 2021.

BOMBARDA, T. B.; JOAQUIM, R. H. V. T. Registro em prontuário hospitalar: historicidade e tensionamentos atuais. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 30, n. 2, p. 265-273, jun. 2022.

BRASIL. Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 30. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 23, de 4 de agosto de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0023\\_05\\_08\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0023_05_08_2020.html). Acesso em: 22 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.539, de 26 de setembro de 2019. Altera as Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e nº 6, de 28 de setembro de 2017, para instituir a equipe de Atenção Primária - eAP e dispor sobre o financiamento de equipe de Saúde Bucal - eSB com carga horária diferenciada. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Entendendo a incorporação de tecnologias em Saúde no SUS**: como se envolver. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Brasília: Diário Oficial. p.71-85

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT**. [S. l.]: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>. Acesso em: 3 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Lei n. 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 741, de 19 de dezembro de 2005. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2005.

- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.
- CARNAVALLI, K. M. **A Vida como palco de disputas: doença, ativismo social e processos comunicacionais em oncologia**. 2021. 267f. Tese (Doutorado em Informação e Comunicação em Saúde) - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.
- CHAHAL, M. Off-trial access to experimental cancer agents for the terminally ill: balancing the needs of individuals and society. **Journal of Medical Ethics**, v. 36, n. 6, p. 367-370, 2010.
- CIOMS. The Council for International Organizations of Medical Sciences. **International ethical guidelines for health-related research involving humans**. Geneva: CIOMS, 2016.
- CIOMS. The Council for International Organizations of Medical Sciences. **International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects**. Geneva: CIOMS, 2002.
- CIOMS. The Council for International Organizations of Medical Sciences. **International guidelines for ethical review of epidemiological studies**. Geneva: CIOMS, 1991.
- COLEMAN, C. H. Vulnerability as a regulatory category in human subject research. **Journal of Law, Medicine & Ethics**, v. 37, n. 1, p. 12-18, 2009.
- CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Informações para a gestão estadual do SUS 2023 – 2026**. [Brasília]: CONASS, 2023. Disponível em: <https://www.conass.org.br/guiainformacao/>. Acesso em: 3 jan. 2023.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Resolução 466/2012/CNS/MS/CONEP. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. 12, p. 59, 2012.
- COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. **Bulletin of Medical Ethics**, n. 182, p. 17-23, Oct. 2002.
- CUNHA, J. X. P. *et al.* Autonomia do idoso e suas implicações éticas na assistência de enfermagem. **Saúde em Debate**, v. 36, p. 657-664, 2012.
- CUNHA, T.; GARRAFA, V. Vulnerability: a key principle for global bioethics? **Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics**, v. 25, n. 2, p. 197-208, 2016.
- DAUGHERTY, C. K. Ethical issues in the development of new agents. **Investigational New Drugs**, v. 17, n. 2, p. 145-153, 1999.
- FORTES, P. A. C. Reflexões sobre a bioética e o consentimento esclarecido. **Revista Bioética**, v. 2, n. 2, 2009.

DEVITA, V. T. J.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology**. 11th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.

DIMITRIOU, F. *et al.* The world of melanoma: epidemiologic, genetic, and anatomic differences of melanoma across the globe. **Current Oncology Reports**, v. 20, n. 11, 2018. DOI: 10.1007/s11912-018-0732-8.

GRINNELL, F. Subject vulnerability: the precautionary principle of human research. **The American Journal of Bioethics**, v. 4, n. 3, p. 72-74, 2004.

GYAWALI, B.; SULLIVAN, R. Economics of cancer medicines: for whose benefit? **The New Bioethics**, v. 23, n. 1, p. 95-104, Jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/20502877.2017.1314885>.

HENDERSON, G. E. *et al.* Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 11, p. e324, 2007.

HENRY, B. *et al.* Ethical challenges in conducting research on dying patients and those at high risk of dying. **Accountability in Research**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2012.

HOFF, P. M. G. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

HOFFMASTER, B. What does vulnerability mean? **Hastings Center Report**, v. 36, n. 2, p. 38-45, 2006.

HOLM, S. Not just autonomy: the principles of American biomedical ethics. **Journal of Medical Ethics**, v. 21, n. 6, p. 332-338, 1995.

HURST, S. Clarifying vulnerability: the case of children. **Asian Bioethics Review**, v. 7, n. 2, p. 126-138, 2015.

HURST, S. A. Vulnerability in research and health care; describing the elephant in the room? **Bioethics**, v. 22, n. 4, p. 191-202, 2008.

ICH-GCP. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) ICH Expert Working Group. Geneva: [s. n.], 1996.

INCA. Institucional. **INCA**, 04 abr. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/institucional>. Acesso em: 24 nov. 2022.

INCA. Prevenção do câncer do colo do útero. **INCA**, 16 set. 2022b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes-de-controlado-prevencao>. Acesso em: 28 abr. 2022.

INCA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INCA. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

JARUZELSKI, B.; LOEHR, J.; HOLMAN, R. Why culture is key. **Strategy+Business**, v. 65, n. 1, p. 1-16, 2011.

KANT, I; SCHNEEWIND, J. B. *Groundwork for the Metaphysics of Morals*. Yale University Press, 2002. Disponível em: <https://cse.sc.edu/~mgv/csce390f19/kant1785.pdf>

KEELEY, P. W. Improving the evidence base in palliative medicine: a moral imperative. **Journal of Medical Ethics**, v. 34, n. 10, p. 757-760, 2008.

KIPNIS, K. Seven vulnerabilities in the pediatric research subject. **Theoretical Medicine and Bioethics**, v. 24, n. 2, p. 107-120, 2003.

KIPNIS, K. Vulnerability in research subjects. *In*: WEISSTUB, D. N.; THOMASMA, D. C. (ed.). **The variables of moral capacity**. [S. l.]: Springer, 2004. p. 217-231.

KOSKAS, M. *et al.* Cancer of the corpus uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 155, n. S1, p. 45-60, 2021.

KOTTOW, M. H. The vulnerable and the susceptible. **Bioethics**, v. 17, n. 5-6, p. 460-471, 2003.

KOTTOW, M. H. Vulnerability: what kind of principle is it? **Medicine, Health Care and Philosophy**, v. 7, n. 3, p. 281-287, 2005.

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

LANGE, M. M.; ROGERS, W.; DODDS, S. Vulnerability in research ethics: a way forward. **Bioethics**, v. 27, n. 6, p. 333-340, 2013.

LEAVITT, F. J. Is any medical research population not vulnerable? **Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics**, v. 15, n. 1, p. 81-88, 2006.

LEVINE, C. *et al.* The limitations of “vulnerability” as a protection for human research participants. **The American Journal of Bioethics**, v. 4, n. 3, p. 44-49, 2004.

LOPES, V. A. S.; RIBEIRO, J. M. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3431-3442, 2019.

LOWTHER, K. *et al.* 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. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, 2014.

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

LUNA, F. Rubens, corsets and taxonomies: a response to Meek Lange, Rogers and Dodds. **Bioethics**, v. 29, n. 6, 2015.

LUNA, F. Identifying and evaluating layers of vulnerability—a way forward. **Developing World Bioethics**, v. 19, n. 2, p. 86-95, 2019.

MACKENZIE, C. Feminist innovation in philosophy: relational autonomy and social justice. **Women's Studies International Forum**, v. 72, p. 144-151, 2019.

MACKENZIE, C.; ROGERS, W.; DODDS, S. **Vulnerability: new essays in ethics and feminist philosophy**. [S. l.] Oxford University Press, 2014.

MARTIN, A. K.; TAVAGLIONE, N.; HURST, S. Resolving the conflict: clarifying 'vulnerability' in health care ethics. **Kennedy Institute of Ethics Journal**, v. 24, n. 1, p. 51-72, 2014.

MARTINS, A. Biopolítica: o poder médico e a autonomia do paciente em uma nova concepção de saúde. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 8, n. 14, p. 21-32, 2004.

MELO, A. C.; GUITMANN, G. (ed.). **Ginecologia oncológica câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

MESQUITA, A. M. O.; DESLANDES, S. F. A construção dos prontuários como expressão da prática dos profissionais de saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 19, n. 3, p. 664-673, 2010.

MUÑOZ TERRÓN, J. M. Vulnerable dignity, dignified vulnerability: intertwining of ethical principles in end-of-life care. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 2, p. 482, 2021.

NERI, R.; MARINHO, S. Do tratamento ao cuidado: o relato de uma experiência de grupo Balint-Paidéia. *In*: INCA. **Comunicação de notícias difíceis: compartilhando desafios na atenção a saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2010. p. 97-106,

NETO, B. N. **Aspectos éticos da pesquisa clínica com pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura**. 2017. 105 f. Dissertação (Mestrado em Bioética) – PPGBIOS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva Rio de Janeiro, 2017.

NEVES, M. P. **Article 8: Respect for human vulnerability and personal integrity**. *In*: UNESCO. **Universal Declaration on Bioethics and Human Rights: background, principles and application**. Paris: UNESCO, 2009. p. 155-171. (Ethics Series).

NUNES, O. Inovação e pesquisa clínica no Brasil. **Interfarma**, v. 2, p. 28, 2010.

OLIVEIRA, E. X. G. DE *et al.* Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 317-326, 2011.

PENELLO, L.; MAGALHÃES, P. **Comunicação de más notícias: uma questão se apresenta**. **Comunicação de notícias difíceis: compartilhando desafios na atenção à saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

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

PRASAD, V.; LINDNER, S. Why is research in early-stage cancer research so low? **Journal of Cancer Policy**, v. 17, p. 4-8, 2018.

RACINE, E.; BRACKEN-ROCHE, D. Enriching the concept of vulnerability in research ethics: An integrative and functional account. **Bioethics**, v. 33, n. 1, p. 19-34, 2019.

QUEIROZ, A. C. *et al.* Itinerário diagnóstico e terapêutico de pessoas com câncer: um estudo bibliométrico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30039>.

RAYMUNDO, M. M. **Avaliação da diversidade no processo de obtenção do consentimento através da autorização por representação em situações assistenciais e de pesquisa envolvendo crianças e idosos**. 2007. 96 f. Tese (Doutorado em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

RENDTORFF, J. D.; KEMP, P. **Basic ethical principles in European bioethics and biolaw: Partners' research**. [S. l.]: Centre for Ethics and Law, 2000.

RODRIGUES, A. C. “Há uma regra silenciosa de que não se deve perguntar sobre salário”, diz psicóloga. **Você S/A**, 27 nov. 2015. Disponível em: <https://vocesa.abril.com.br/geral/ha-uma-regra-silenciosa-de-que-nao-se-deve-perguntar-sobre-salario-diz-psicologa/>. Acesso em: 5 mar. 2022.

ROGERS, W.; MACKENZIE, C.; DODDS, S. Why bioethics needs a concept of vulnerability. **IJFAB: International Journal of Feminist Approaches to Bioethics**, v. 5, n. 2, p. 11-38, 2012.

RUOF, M. C. Vulnerability, vulnerable populations, and policy. **Kennedy Institute of Ethics Journal**, v. 14, n. 4, p. 411-425, 2004.

SAMPAIO, A. C. **Qualidade dos prontuários médicos como reflexo das relações médico-usuário em cinco hospitais do Recife-PE**. 2010. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

SCHROEDER, D.; GEFENAS, E. Vulnerability: too vague and too broad? **Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics**, v. 18, n. 2, p. 113-121, 2009.

SILVA, M. J. S. *et al.* Política de Atenção ao Câncer no Brasil após a criação do Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 63, n. 3, p. 177-187, 2017.

SILVA, M. J. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Estratégias adotadas para a garantia dos direitos da pessoa com câncer no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 399-408, 2022.

SILVA, L. *et al.* Inconformidades acerca dos registros em prontuários: percepção dos trabalhadores de saúde da região central do Brasil. **CIAIQ 2017**, v. 2, 2017.

SIQUEIRA, J. E.; ANJOS, M. F. Bioética no Brasil: tendências e perspectivas. *In*: SIQUEIRA, J. E.; ANJOS, M. F. **Bioética no Brasil: tendências e perspectivas**. [S. l.]: Idéias e Letras, 2007. p. 240.

SOLBAKK, J. H. Vulnerabilidad:¿ un principio fútil o útil en la ética de la asistencia sanitaria. **Revista Redbioética**, v. 1, n. 3, p. 89-101, 2011.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

TEN HAVE, H. Respect for human vulnerability: the emergence of a new principle in Bioethics. **Journal of Bioethical Inquiry**, v. 12, n. 3, p. 395-408, 2015.

TEN HAVE, H. **Vulnerability**: challenging bioethics. [S. l.]: Routledge, 2016.

TURNER, B. S.; DUMAS, A. Vulnerability, diversity and scarcity: on universal rights. **Medicine, Health Care and Philosophy**, v. 16, n. 4, p. 663-670, 2013.

UNESCO. **The principle of respect for human vulnerability and personal integrity**: report of the International Bioethics Committee of UNESCO (IBC). Paris: UNESCO, 2013.

UNESCO. **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos**. [S. l.]: UNESCO, 2006. Disponível em: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180\\_por](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_por). Acesso em: 5 mar. 2022.

U.S. NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. **The Belmont Report**: ethical guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, DC: Government Printing Office, 1979.

U. S NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acesso em: 20 jan. 2020.

VISENTIN, A.; LABRONICI, L.; LENARDT, M. H. Autonomia do paciente idoso com câncer: o direito de saber o diagnóstico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 4, p. 509-513, out. 2007.

WENDLER, D. A pragmatic analysis of vulnerability in clinical research. **Bioethics**, v. 31, n. 7, p. 515-525, 2017.

WHO. Mortality and global health estimates. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>. Acesso em: 28 abr. 2022.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA**, v. 310, n. 20, p. 2191-2194, 2013.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA**, v. 284, n. 23, p. 3043-3045, 2000.

ZAGORAC, I. How should we treat the vulnerable?: qualitative study of authoritative ethics documents. **Journal of Health Care for the Poor and Underserved**, v. 27, n. 4, p. 1656-1673, 2016.

ZION, D.; GILLAM, L.; LOFF, B. The Declaration of Helsinki, CIOMS and the ethics of research on vulnerable populations. **Nature Medicine**, v. 6, n. 6, p. 615-617, 2000.

## APÊNDICES



Pesquisa/Pesquisa clínica  (se pesquisa ir para a questão 30)

### Entrada na pesquisa clínica

30 Data do consentimento:

31 Fase da pesquisa:  fase I  fase II  fase III  acesso expandido  Uso compassivo

32 Como chegou até pesquisa:

- oncologista clínico  residente em oncologia clínica  
 cirurgião oncológico  residente em cirurgia oncológica  
 procura espontânea  encaminhamento extramuros  
 Sem informação

33 Caso tenha sido encaminhado:

- deliberação mesa redonda  prescrição de conduta  
 encaminhado para avaliação na pesquisa embora tenha conduta definida  
 Sem informação

34 Comorbidades ao iniciar pesquisa clínica

- Hipertensão  G I  G II  G III  Doença vascular  G I  G II  G III  
 Diabetes  G I  G II  G III  Depressão  G I  G II  G III  
 Cardiopatia  G I  G II  G III  Tabagismo  G I  G II  G III  
 DPOC  G I  G II  G III  Etilismo  G I  G II  G III  
 Outras: \_\_\_\_\_  G I  G II  G III

35 Sintomatologia ao iniciar pesquisa clínica

- Dispneia -  G I  G II  G III  
 Hiporexia -  G I  G II  G III  
 Náusea -  G I  G II  G III  
 Vômito -  G I  G II  G III  
 Perda de peso -  G I  G II  G III  
 Dor -  G I  G II  G III  
 Ansiedade -  G I  G II  G III  
 Depressão -  G I  G II  G III  
 Edema -  G I  G II  G III Localização: \_\_\_\_\_  
 Constipação -  G I  G II  G III  
 Fraqueza -  G I  G II  G III  
 Outras: \_\_\_\_\_ -  G I  G II  G III

36 Medicamentos utilizados ao iniciar pesquisa clínica

37 Performance Status ao iniciar pesquisa clínica:

- PS 0  PS 1  PS 2

38 Sintomatologia ao ser descontinuado da pesquisa clínica:

- dispneia -  grau I  grau II  grau III  
 Hiporexia -  grau I  grau II  grau III  
 Náusea -  grau I  grau II  grau III

- Vômito -  grau I  grau II  grau III
- Perda de peso -  grau I  grau II  grau III
- Dor -  grau I  grau II  grau III
- Ansiedade -  grau I  grau II  grau III
- Depressão -  grau I  grau II  grau III
- Edema -  grau I  grau II  grau III
- Constipação -  grau I  grau II  grau III
- Fraqueza -  grau I  grau II  grau III
- Outras: \_\_\_\_\_ -  grau I  grau II  grau III

39 Performance Status ao ser descontinuado da pesquisa clínica:

- PS 0  PS 1  PS 2  PS 3  PS 4

#### OUTRAS VARIÁVEIS DE PESQUISA CLÍNICA

- 40 Saída da pesquisa:   /   /
- 41 Motivo da saída da pesquisa:  queda do PS  progressão de doença  
 evento adverso relacionado a medicamento  retirada do consentimento  
 Término do tratamento programado na pesquisa clínica
- 42 Melhor resposta a pesquisa clínica:  
 DE  RP  RC  PD  N/A
- 43 Participou de outro pesquisa? \_\_\_\_\_
- 44 Data do óbito ou do último contato:   /   /

## APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Referência:** Vulnerabilidade do participante de pesquisa com câncer avançado

**Pesquisador Responsável:** Bruna Novaes Neto

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA):

Vimos por meio de este documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a etapa II da pesquisa intitulada “Vulnerabilidade do participante de pesquisa com câncer avançado” proposto por Bruna Novaes Neto.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um pesquisa observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do pesquisa serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um pesquisa não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no pesquisa acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

A proposta de projeto está encaminhada em anexo.

Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários.

Rio de Janeiro, [data]

[Assinatura]

---

Bruna Novaes Neto

RG 123313140

## APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DAS PESQUISAS CLÍNICAS OFERTADAS

Nº	NCT	Título da pesquisa	Acronym	Acronym by site	Patologia Indicada	Farmacos	Fase	Sponsor/ Collaborators	Estadio	Linha de Tratamento	Relação ao fármaco disponível no SUS
1	NCT03884101	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for Endometrial Carcinoma (ENGOT-en9 / MK-7902-001)	MK-7902-001	MK-7902-001	Endometrial Neoplasms	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Lenvatinib</li> <li>•Biological: Pembrolizumab</li> <li>•Drug: Paclitaxel</li> <li>•Drug: Carboplatin</li> </ul>	•Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Merck Sharp &amp;Dohme Corp.</li> <li>•Eisai Inc.</li> </ul>	Stage III, Stage IV, or recurrent	1 linha para doença avançada	Padrão SUS com adicional
2	NCT03830866	Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)	D9100C00001 or CALLA	CALLA	Locally Advanced Cervical Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Durvalumab</li> <li>•Drug: Cisplatin</li> <li>•Drug: Carboplatin</li> <li>•Radiation: external beam radiation therapy (EBRT) + brachytherapy</li> </ul>	•Phase 3	•AstraZeneca	Stages IB2 to IIB node positive or FIGO (2009) IIIA-IVA any node	1 linha curativa	Padrão SUS com adicional
3	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as Firstline	MK-7902-003	MK-7902-003	•Malignant Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Lenvatinib</li> <li>•Biological: Pembrolizumab</li> <li>•Drug: Placebo for lenvatinib</li> </ul>	•Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Merck Sharp &amp;Dohme Corp.</li> <li>•Eisai Inc.</li> </ul>	unresectable Stage III or Stage IV melanoma	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior

		Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080- G000-312/LEAP-003)									
4	NCT03625141	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases	MO39136	TRICOTEL	Metastatic Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Cobimetinib</li> <li>•Drug: Atezolizumab</li> <li>•Drug: Vemurafenib</li> </ul>	•Phase 2	•Hoffmann-La Roche	Stage IV - Measurable brain metastases with BRAFV600	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior
5	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716)	MK-3475-716	MK-3475-716	•Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: Pembrolizumab</li> <li>•Other: Placebo</li> </ul>	•Phase 3	•Merck Sharp & Dohme Corp.	Stage IIB or IIC	Adjuvancia	só inovação - adjuvancia
6	NCT03551626	Study of Dabrafenib+Trametinib in the Adjuvant	COMBI-Aplus	COMBI-Aplus	•Malignant Melanoma	•Drug: Dabrafenib	•Phase 3b	•Novartis Pharmaceuticals	stage IIIA (LN metastasis >1 mm), IIIB, IIIC,	adjuvant treatment	Fármaco da pesquisa -

		Treatment of Stage III BRAF V600+ Melanoma After Complete Resection to Evaluate the Impact on Pyrexia Related Outcomes	CDRB436F2410				•Drug: Trametinib	•Novartis	IIID [AJCC (ed 8)]	resposta superior		
7	NCT03517449	Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775])	MK3475-775	MK 775	Endometrial Neoplasms		•Drug: Pembrolizumab •Drug: Lenvatinib •Drug: Paclitaxel  •Drug: Doxorubicin	•Eisai Inc.  •Merck Sharp & Dohme Corp.	Documented evidence of advanced, recurrent or metastatic EC.	2 linhas para doença avançada	Padrão SUS ou fármaco com resposta superior	
8	NCT03470922	A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma	•CA224-047	Ca-047	•Melanoma		•Biological: Relatlimab  •Biological: Nivolumab	•Phase 2  •Phase 3	•Bristol-Myers Squibb	Stage III (unresectable) or Stage IV melanoma, per the AJCC staging system	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior
9	NCT03273153	Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma	•CO39722	CO-722	•Advanced BRAFV600 Wildtype Melanoma		•Drug: Cobimetinib •Drug: Atezolizumab  •Drug: Pembrolizumab	•Phase 3	Hoffmann-La Roche	locally advanced and unresectable or metastatic melanoma	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior

10	NCT03257267	Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer	R2810-ONC-1676	Regeneron	<p>•Squamous Cell Carcinoma (SCC) - Cervical</p> <p>•Recurrent or Metastatic, Platinum-refractory Cervical Cancer</p>	<p>•Drug: Cemiplimab</p> <p>•Drug: Investigator Choice (IC) Chemotherapy: Antifolate: Pemetrexed or Topoisomerase 1 inhibitor: Topotecan or Irinotecan or Nucleoside analogue: Gemcitabine or Vinca alkaloid: Vinorelbine</p>	•Phase 3	<p>•Regeneron Pharmaceuticals</p> <p>•Sanofi</p>	<p>Recurrent, persistent, and/or metastatic cervical cancer with squamous cell histology, for which there is not a curative-intent option (surgery or radiation therapy with or without chemotherapy).</p>	2 linhas ou mais para doença avançada	Fármaco da pesquisa resposta superior
11	NCT03178851	Cobimetinib (Targeted Therapy) Plus Atezolizumab (Immunotherapy) in Participants With Advanced Melanoma Whose Cancer Has Worsened During or After Treatment With Previous	•CO39721	CO-721	•Malignant Melanoma	<p>•Biological: Atezolizumab</p> <p>•Drug: Cobimetinib</p>	•Phase 1b	•Hoffmann-La Roche	<p>Stage IV (metastatic) or unresectable Stage IIIc BRAF V600 WT (locally advanced) melanoma</p>	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa resposta superior

		Immunotherapy and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma									
12	NCT03104699	Phase 1 / 2 Study of AGEN2034 in Advanced Tumors and Cervical Cancer	C-700-01	Agenus	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Advanced Cancer</li> <li>•Cervical Cancer</li> </ul>	•Drug: AGEN2034	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Phase 1</li> <li>•Phase 2</li> </ul>	•Agenus Inc.	metastatic, locally advanced, and/or unresectable disease	2 linhas ou mais para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior
13	NCT03068455	An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma	•CA209-915	CA-915	•Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: nivolumab</li> <li>•Biological: ipilimumab</li> </ul>	•Phase 3	•Bristol-Myers Squibb	Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma	adjuvancia	Fármaco da pesquisa - resposta superior
14	NCT03038100	A Study of Atezolizumab Versus Placebo in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in Participants With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV	•YO39523	YO	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ovarian Cancer</li> <li>•Fallopian Tube Cancer</li> <li>•Peritoneal Neoplasm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Paclitaxel</li> <li>•Drug: Carboplatin</li> <li>•Drug: Atezolizumab</li> <li>•Drug: Bevacizumab</li> </ul>	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Hoffmann-La Roche</li> <li>•GOG Foundation</li> <li>•European Network of Gynaecological Oncological</li> </ul>	Stage III or Stage IV	Neoadjuvancia or Adjuvancia	Padrão SUS com adicional

		Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer			s	•Drug: Atezolizumab Placebo		Trial Groups (ENGOT)			
15	NCT02967692	A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma	•CPDR001F2301	CPDR	•Melanoma	•Biological: Spartalizumab (PDR001) •Other: Placebo •Drug: Dabrafenib •Drug: Trametinib	Phase 3	•Novartis Pharmaceuticals  •Novartis	Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior
16	NCT02855944	ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients	CO-338-043	Ariel	•Ovarian Cancer •Epithelial Ovarian Cancer •Fallopian Tube Cancer •Peritoneal Cancer	•Drug: Chemotherapy (Cisplatin, carboplatin, carboplatin/paclitaxel, carboplatin/gemcitabine or paclitaxel)  •Drug: Rucaparib	Phase 3	•Clovis Oncology, Inc.  •Foundation Medicine	II/III	1 linha para doença avançada Received ≥ 2 prior chemotherapy regimens and have relapsed or progressive disease as confirmed by radiologic assessment	Padrao SUS ou fármaco com resposta superior
17	NCT02853604	Study of ADXS11-001 in Subjects With High Risk Locally Advanced Cervical Cancer	ADXS001-02	Advaxis	•High Risk Cervical Cancer •Advanced Cervical Cancer	•Drug: ADXS11-001  •Drug: Placebo	Phase 3	•Advaxis, Inc.  •Gynecologic Oncology Group	FIGO Stage IVB	Adjuvant Treatment	só inovação - adjuvanci a
18	NCT02470585	Veliparib With Carboplatin and	M13-694	Abbvie	•Ovarian Cancer	•Drug: Veliparib	Phase 3	•AbbVie	Stages III or IV	Adjuvancia or	Padrão SUS com

		Paclitaxel and as Continuation Maintenance Therapy in Adults With Newly Diagnosed Stage III or IV, High-grade Serous, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer			•Ovarian Neoplasm	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Paclitaxel</li> <li>•Drug: Carboplatin</li> <li>•Other: Placebo to Veliparib</li> </ul>		•Gynecologic Oncology Group;Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group	Neoadjuvant adicionalia		
19	NCT02467907	Safety and Efficacy of Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel for Metastatic, Recurrent or Persistent Cervical Cancer	•MO29594	Cecilia	•Cervical Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Bevacizumab</li> <li>•Drug: Carboplatin</li> <li>•Drug: Paclitaxel</li> </ul>	Phase 2	•Hoffmann-La Roche	Distant metastatic, recurrent or persistent Cervical Cancer that is not amenable to curative treatment with surgery and/or radiation therapy	1 linha para doença avançada	Padrão SUS com adicional
20	NCT02451943	A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma	•I5B-MC-JGDJ	JGDJ	•Soft Tissue Sarcoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Olaratumab</li> <li>•Drug: Doxorubicin</li> <li>•Drug: Placebo</li> </ul>	Phase 3	•Eli Lilly and Company	advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcoma not amenable to curative treatment with surgery or radiotherapy.	1 linha para doença avançada	Padrão SUS com adicional
21	NCT02211131	Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec	•20110266	TVEC	Melanoma	•Drug: Talimogene Laherparepvec	Phase 2	•Amgen	•Completely Resectable Stage IIIB, IIIC, or	Neoadjuvant Treatment	Padrão SUS com adicional

		Neoadjuvant Treatment Plus Surgery Versus Surgery Alone for Melanoma							IVM1a			
22	NCT02142218	Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma	CA209-168	Nivo	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Nivolumab</li> </ul>	Expanded Access	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bristol-Myers Squibb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stage III (Unresectable) or Stage IV Advanced Melanoma</li> </ul>	2 linhas para doença avançada com uso de anti-CTLA4	Fármaco da pesquisa resposta superior	
23	NCT01909453	Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma	COLUMBUS •CMEK162B2301	COLUMBUS	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: LGX818</li> <li>•Drug: MEK162</li> <li>•Drug: vemurafenib</li> </ul>	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Novartis</li> </ul>	Stage IIIB, IIIC, or IV with BRAF V600E or V600K mutation	1 linha para doença avançada	Fármaco da pesquisa resposta superior	
24	NCT01763164	Study Comparing the Efficacy of MEK162 Versus Dacarbazine in Unresectable or Metastatic NRAS Mutation-positive Melanoma	•CMEK162A2301	NEMO	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: MEK162</li> <li>•Drug: Dacarbazine</li> </ul>	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Novartis</li> </ul>	AJCC Stage IIIC or IV (uveal and mucosal melanoma are excluded) with Presence of NRAS Q61	1 linha para doença avançada	Padrao SUS ou fármaco com resposta superior	
25	NCT01721746	A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or	•CA209-037	CA-037	Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biological: BMS-936558</li> <li>•Drug: Dacarbazine</li> </ul>	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bristol-Myers Squibb</li> </ul>	Stage III (unresectable)/Stage IV melanoma	2 linhas para doença avançada (V600 mutation )	Padrao SUS ou fármaco com resposta	

		Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)								<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Carboplatin</li> <li>•Drug: Paclitaxel</li> </ul>		superior
26	NCT01307397	A Study of Vemurafenib in Participants With Metastatic Melanoma	•MO25515	BRAF	Melanoma	•Drug: Vemurafenib	Phase 3	•Hoffmann-La Roche	surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV; AJCC with BRAF V600 mutation	igual ou > 1 linha doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior	
27	NCT01289041	BKM120 as Second-line Therapy for Advanced Endometrial Cancer	•CBKM120C2201	CBKM	•Advanced Endometrial Cancer	•Drug: BKM120	Phase 2	•Novartis Pharmaceuticals	advanced endometrial carcinoma with available tissue specimen for identification of PI3K pathway activation	2 linhas para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior	
28	NCT01239732	A Study of the Addition of Avastin (Bevacizumab) to Carboplatin and	•MO22923	Rosia	•Ovarian Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Paclitaxel</li> <li>•Drug: Bevacizumab</li> </ul>	Phase 3	•Hoffmann-La Roche	II/III	1 linha curativa	Padrão SUS com adicional	



		First Relapse									
33	NCT00699517	A Study of AVE8062 in Advanced-stage Soft Tissue Sarcoma After Failure of Anthracycline and Ifosfamide Chemotherapies	•EFC10145	EFC	•Sarcoma	•Drug: OMBRABULIN (AVE8062)  •Drug: Placebo	Phase 3	•Sanofi	Unresectable locoregional recurrent or metastatic soft tissue sarcoma	1 linha para doença avançada	Padrão SUS com adicional
34	NCT00617773	Hu3S193 in Treating Women With Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	•RCPOv01-06	Recepta	•Fallopian Tube Cancer •Ovarian Cancer •Primary Peritoneal Cancer	•Biological: hu3S193	Phase 2	•Recepta Biopharma	II/III	2 linhas curativa	Padrão SUS com adicional
35	NCT00495066	Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab	CA184-045	CA-045	•Melanoma	•Drug: Ipilimumab	Expanded Access	•Bristol-Myers Squibb	Stage III (unresectable) or Stage IV melanoma	2 linhas para doença avançada	Fármaco da pesquisa - resposta superior
36	x	"Terapia de combinação com Trametinibe e Dabrafenibe para pacientes com melanoma metastático positivo para mutação ativadora de BRAF" - Uso compassivo"	Cup Combo	Cup Combo	•Melanoma	•Drug: Trametinibe e Dabrafenibe	Uso compassivo	GSK / Novartis	Stage IV melanoma	Politratados	Uso compassivo