
Ensaio clínico de fase 1 e os cuidados paliativos

Os ensaios clínicos para testar novos medicamentos, após testes pré-clínicos realizados em linhas celulares e/ou animais, dividem-se em várias fases. Na fase 1, que envolve um número pequeno de doentes (geralmente 20 a 50) que podem ter vários tipos de cancro, procura-se determinar a toxicidade e os efeitos que o fármaco tem no organismo; na fase 2, que geralmente envolve um número maior de doentes (por vezes mais de 100) e na maioria dos casos com apenas 1 ou 2 tipos de cancro, procura-se, além de saber mais sobre os efeitos laterais, observar o efeito terapêutico do fármaco; na fase 3, que envolve centenas ou mesmo milhares de doentes, geralmente com o mesmo tipo de cancro, compara-se o novo tratamento com o tratamento habitual já estabelecido; na fase 4, quando o fármaco já está em uso, procura-se conhecer os efeitos a longo prazo do fármaco, tanto os benéficos como os nocivos [1].

Os ensaios clínicos de fase 1 tinham historicamente a finalidade de mostrar a segurança e a dose máxima tolerada em humanos de um novo fármaco antineoplásico [2]. Portanto, o objectivo principal não é a eficácia e obter uma resposta tumoral não é necessário. No entanto, muitos ensaios incluíam a resposta tumoral; esses ensaios poderiam ser designados de fase 1/2. A Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO) declara que os ensaios de fase 1 devem ter também o potencial para produzir um benefício clínico e que o médico e o doente devem ter como objectivo tentar tratar o cancro quando participam num ensaio clínico [3], o que não é aceite por todos os investigadores [4]. O desenho dos protocolos tem também um impacto na segurança dos doentes, podendo provocar mesmo mais mortalidade; isto é, o modo de escalar as doses pode ser diferente, rápida, produzindo toxicidade mais cedo, ou mais conservadora, mais lenta mantendo os doentes em doses baixas mais tempo.

As terapêuticas mais recentes vieram alterar em muitos casos a terapêutica tradicional de ciclos de quimioterapia na dose máxima tolerada [2]. Actualmente existem terapêuticas dirigidas a moléculas

seleccionadas que não são administradas em ciclos, mas continuamente por via oral, podendo o seu objectivo não ser a regressão do tumor, mas o seu controlo [2]. A dose máxima tolerada pode não ser a mais eficaz e pode acontecer que a dose máxima tolerada não seja atingida porque o fármaco é bem tolerado e o objectivo é a ocupação quase completa do receptor de interesse (ex., ibrutinib) [2]. Por outro lado, pode ser necessário fazer biopsias e análises ao sangue repetidamente, o que por si só acarreta riscos e tem impacto na qualidade de vida dos doentes e assim no seu recrutamento para os ensaios.

A selecção dos doentes para os ensaios de fase 1 é um aspecto importante. Considerando estes ensaios como de último recurso, como é tradicional, o resultado é que os doentes seleccionados podem estar tão debilitados e com falências orgânicas, o que torna a sua sobrevivência espectável baixa, de modo que estudos havia que mostravam que cerca de 20% dos doentes recrutados morriam nos primeiros 90 dias da entrada no ensaio de fase 1. Actualmente os estudos são tão restritivos que 33% dos doentes são excluídos, de tal modo que o estado de *performance* dos doentes pode ser quase igual ao da população geral [2]. Desenvolveram-se vários instrumentos para calcular o prognóstico dos doentes, de modo a evitar uma mortalidade significativa durante os ensaios.

Historicamente, calculava-se que os estudos de fase 1 produzissem uma taxa de respostas de cerca de 6% e uma mortalidade devida ao fármaco em estudo de 0,5%. Com os novos fármacos as respostas são maiores, por vezes completas, e as mortes atribuídas a esses fármacos são menores, por vezes 4 vezes menores [2]. As respostas, porém, não se traduzem necessariamente em maior sobrevivência. Os estudos de fase 1 são já muitas vezes incorporados no plano de tratamento dos doentes, em particular nas neoplasias sem uma opção de tratamento com boa eficácia clara [2]. Em alguns casos é oferecida aos doentes a opção de entrar num ensaio de fase 1 mesmo antes de todas as alternativas habituais terem sido usadas [3].

Os benefícios que os doentes podem obter com estes ensaios têm a ver com a oportunidade que lhes é dada de, perante uma neoplasia avançada refractária ou recorrente, fazer um medicamento novo de que poderão beneficiar. O grau de intervenção a que estes doentes são sujeitos com exames físicos, exames laboratoriais e radiológicos, biopsias, etc. pode ser visto como muito positivo pelos doentes. Alguns verão também como útil a sua participação nestes ensaios para contribuir para o avanço do tratamento do cancro que beneficiará futuros doentes.

Os riscos que os doentes correm relacionam-se com a toxicidade dos fármacos a testar. A toxicidade pode ser aguda, causando sintomas desagradáveis, ou retardada com consequências que só podem ser detectadas após o ensaio clínico ou mesmo em fases posteriores. Além disso, estes ensaios podem requerer intervenções como as descritas atrás que não têm benefício directo para os doentes.

Um aspecto fundamental é o da informação prestada aos doentes sobre os riscos e benefícios potenciais. Os dados apresentados aos doentes sobre este assunto devem ser acessíveis à compreensão de uma pessoa ao nível de educação secundária e não nos formatos usuais altamente técnicos, longos e complexos [3].

É importante pensar que os doentes estão muitas vezes desesperados, pela ausência de alternativas com eficácia provada e estão dispostos a tentar algo que lhes mantenha ou devolva a esperança. Daí o desejo de muitos doentes de prolongarem o tratamento antineoplásico, mesmo sabendo que a probabilidade de obterem um benefício é extremamente baixa [5] e/ou o uso frequente de medicinas alternativas ou complementares [6]. Os estudos de fase 1 podem também inserir-se nesta desesperança sentida pelos doentes e/ou pelos familiares como uma última tentativa de mudar o seu destino sombrio. Sendo assim é fundamental tratar este assunto com delicadeza, sabendo que se está a lidar com pessoas vulneráveis, muitas vezes desesperadas e, portanto, facilmente manipuláveis. Vários estudos mostram que os doentes muitas vezes não entendem a finalidade dos

ensaio de fase 1 e os riscos e benefícios expectáveis e o seu direito de não entrar no ensaio ou de se retirar dele [7].

Provou-se já que os cuidados paliativos beneficiam os doentes em termos de bem-estar, na redução da agressividade dos tratamentos e mesmo no aumento da sobrevivência quando usados precocemente e em simultâneo com os tratamentos antineoplásicos [8]. Dados os problemas apontados anteriormente, os cuidados paliativos deveriam ser envolvidos no processo de decisão e de comunicação com os doentes. Acresce ainda o facto de se saber que os ensaios de fase 1 aumentam os sintomas dos doentes, pela sua toxicidade ou pelo facto de o estado de performance com o evoluir da doença se agravar, que reforça a ideia da intervenção dos cuidados paliativos também na execução destes ensaios. Isto, não significa, porém, que os ensaios se façam nos serviços de cuidados paliativos, o que não deve acontecer, como não acontece os doentes fazerem quimioterapia paliativa nesses serviços, mas sim que os cuidados paliativos devem intervir e acompanhar também esses doentes, para assegurar o máximo bem-estar possível a esses doentes.

Há alguns anos fizeram-se ensaios clínicos de quimioterapia versus o melhor tratamento de suporte. Parece-me evidente que esses ensaios não têm qualquer sentido, porque os melhores cuidados de suporte não devem ser uma opção, devem ser sempre prestados quer os doentes estejam ou não a ser submetidos a quimioterapia ou a outro tratamento antineoplásico. Assim, a fazerem-se estudos semelhantes, estes deveriam ser: quimioterapia e melhor tratamento de suporte versus melhor tratamento de suporte apenas.

Referências

1. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are/phases-of-clinical-trials> (acedido em 10/09/2019).

-
2. Mahipal A, Nguyen D. Risks and benefits of phase 1 clinical trial participation. *Cancer Control* 2014;21:193-199.
 3. Weber JS, Levit LA, Adamson PC, et al. Reaffirming and clarifying the American Society of Clinical Oncology's policy statement on the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *J Clin Oncol* 2017;35:139-140.
 4. Kimmelman J. Is participation in cancer phase I trials really therapeutic? *J Clin Oncol* 2017;35:135-138.
 5. Slevin ML, Stubbs I, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparative views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 1990;300:1458–1460.
 6. Yun YH, Lee MK, Park SM, et al. Effect of complementary and alternative medicine on the survival and health-related quality of life among terminally ill cancer patients: a prospective cohort study. *An Oncol* 2013;24:489–494.
 7. Ferrell BR, Chung V, Koczywas M. Palliative care and phase 1 trials: intervention to improve quality of life and provide education. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21:473–479.
 8. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.