



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl

Ulrike Bingel, Vishvarani Wanigasekera, Katja Wiech, Roisin Ni Mhuircheartaigh, Michael C. Lee, Markus Ploner, Irene Tracey

Science
Translational
Medicine
AAAS

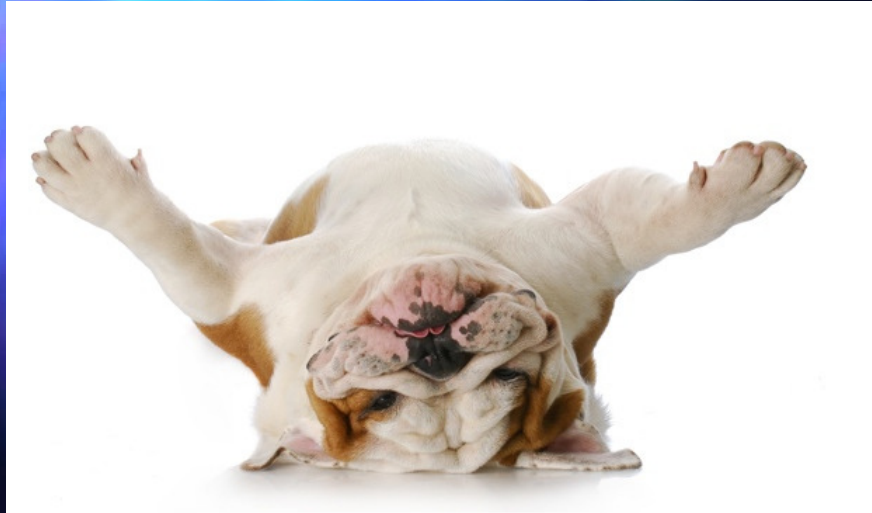
Sci Transl Med 3, 70ra14 (2011)

Fernanda Bordignon Nunes

Efeito Placebo

- O efeito placebo é um dos fenômenos mais estranhos e menos compreendidos da fisiologia e psicologia humanas.
- A maioria de nós já experimentou ou ouviu falar nele: é a idéia de que podemos, essencialmente, nos curar de doenças simplesmente porque acreditamos que estamos sendo curados.

Ocorre em animais



Mulheres geralmente ficam bêbadas mais facilmente que os homens, requerendo menos álcool.



➡ Americanos tendem a exibir hipocondria mais do que qualquer outra cultura na Terra, já que a propaganda de saúde e medicamentos lá é extensa.

Por alguma razão, tendem a atribuir muito poder aos medicamentos que podem ser injetados na veia (provavelmente porque foram condicionados a respeitar o poder de injeções desde o nascimento).

➡ Europeus, por outro lado, reagem de forma mais positiva a comprimidos de placebo do que injeções.

Placebo funciona, mesmo você
sabendo que é placebo



É possível derivar efeito placebo através de infecções falsas de doenças não relacionadas



Placebo tem um gêmeo malvado chamado de “nocebo”

- Assim como as nossas expectativas sobre a eficácia de uma droga podem influenciar a nossa reação a um placebo, uma expectativa de efeitos colaterais pode levar-nos a experimentá-los também.
- Isso tem se manifestado em uma infinidade de formas, às vezes extremas, e ficou conhecido como “nocebo”.

Cor e tamanho afetam o efeito placebo



Cirurgias placebo também são eficazes



O efeito placebo ficou mais poderoso ao longo dos anos

- O efeito placebo foi observado pela primeira vez no final de 1700, mas suas verdadeiras implicações fisiológicas não foram realmente compreendidas até a década de 1970.
- Ainda assim, parece que, quanto mais os médicos conduzem testes, mais poderoso o efeito placebo se torna.

- O efeito placebo corresponde a um efeito não específico
- um efeito que não deriva diretamente da ação farmacológica de um dado medicamento.
- resulta, por exemplo, da administração de uma substância farmacologicamente inerte.

- Efeito da recuperação espontânea, efeito direto da sugestão? Os estudos sucedem-se, à procura de explicações cada vez mais sólidas.
- O placebo pode interpretar-se segundo várias teorias, apesar de nenhuma ser ainda absolutamente consensual.

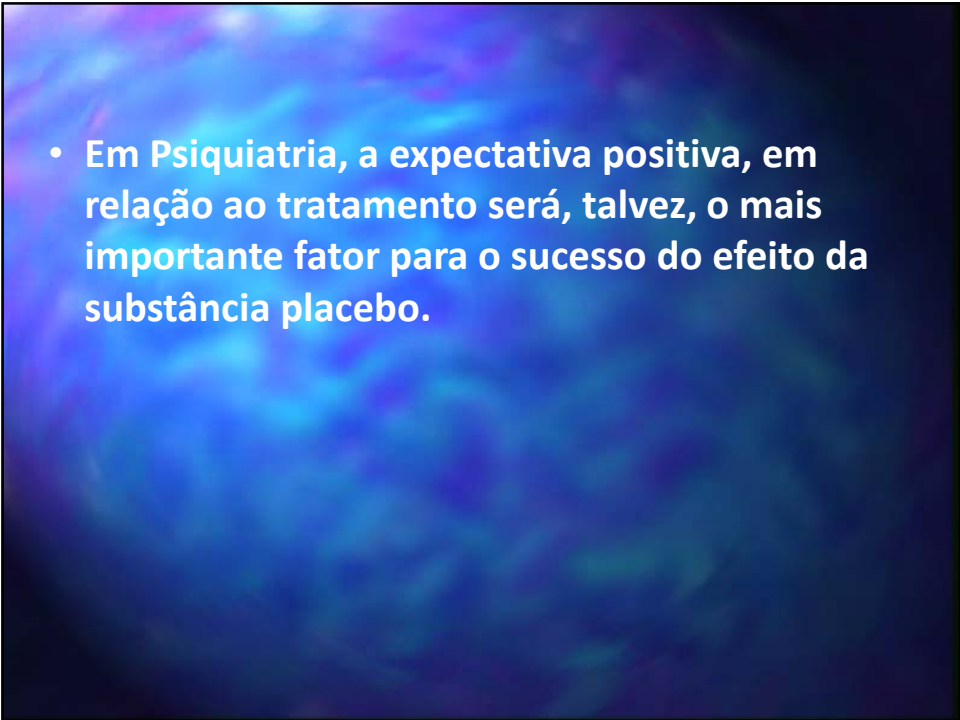
- Há quem o explique através do modelo opióide, no qual o efeito resulta de libertação central de endorfinas
- Outros autores falam do modelo do condicionamento, em que os benefícios obtidos quer pela toma da medicação quer pela própria relação com o terapeuta poderão condicionar respostas ao placebo.

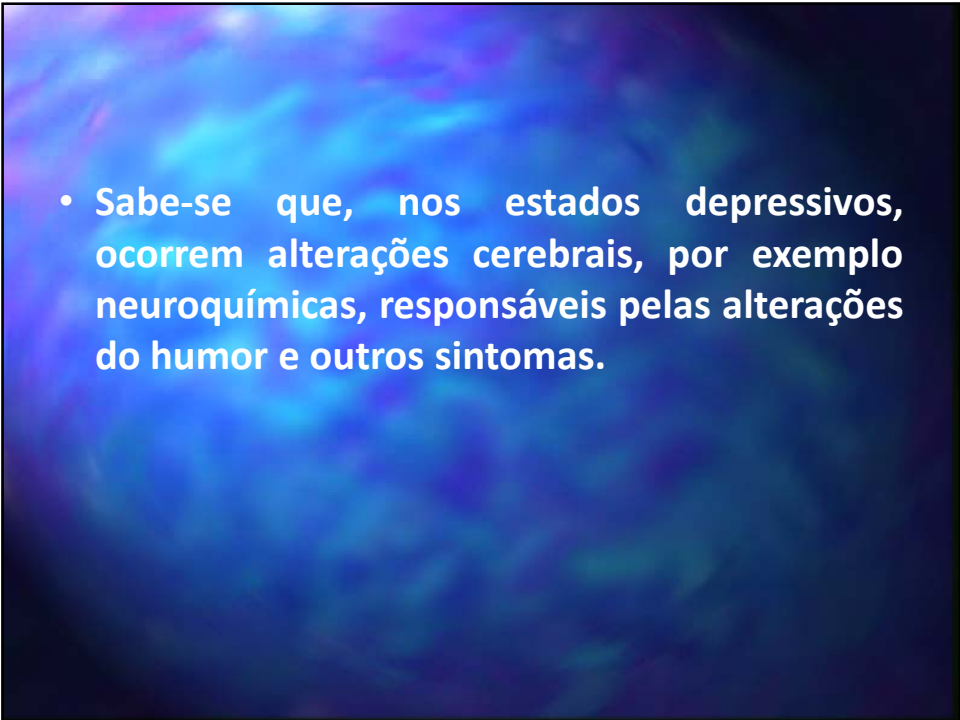
- Uma outra perspectiva, já mais neurobiológica, será o condicionamento do circuito cerebral da recompensa, explicando o efeito placebo nos indivíduos com dependências.

- Há ainda o modelo das expectativas:

➔ o efeito placebo como resultado das expectativas positivas, e o efeito nocebo, o que resulta das expectativas negativas.

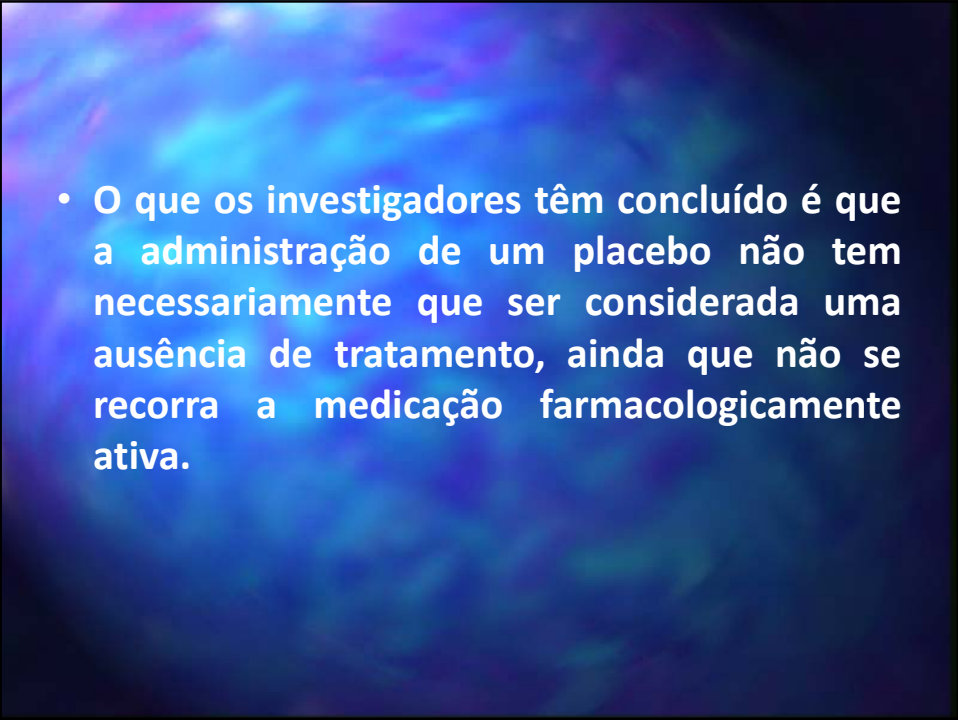
- Este último modelo poderá explicar a ocorrência de sintomas adversos (efeito nocebo) por exemplo, numa situação de “sobredosagem” de placebo.

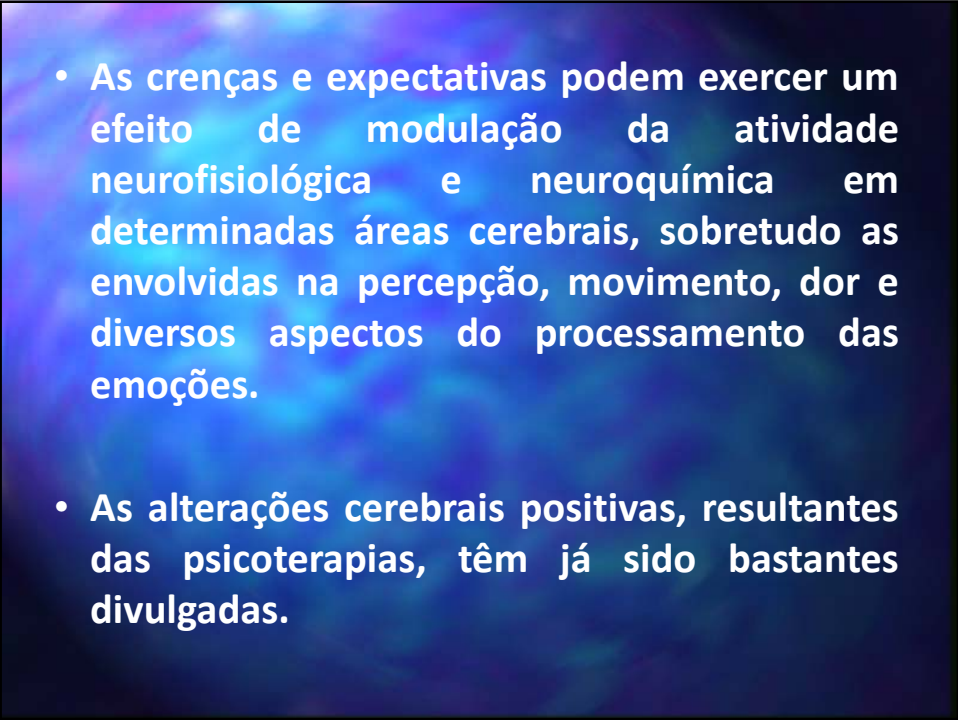
- 
- Em Psiquiatria, a expectativa positiva, em relação ao tratamento será, talvez, o mais importante fator para o sucesso do efeito da substância placebo.

- 
- Sabe-se que, nos estados depressivos, ocorrem alterações cerebrais, por exemplo neuroquímicas, responsáveis pelas alterações do humor e outros sintomas.

- Em alguns ensaios clínicos, comprovou-se que o efeito placebo contribui para o efeito dos fármacos antidepressivos.
- Em outros estudos, indivíduos deprimidos “tratados” com placebo apresentaram, tal como os medicados com antidepressivo, alterações elétricas e metabólicas a nível cerebral (eletroencefalograma e tomografia por emissão de positrons).

- Doentes medicados com placebo, em algumas avaliações neuropsicológicas, apresentaram até uma maior velocidade de processamento da informação, portanto, melhoria das funções cognitivas.

- 
- O que os investigadores têm concluído é que a administração de um placebo não tem necessariamente que ser considerada uma ausência de tratamento, ainda que não se recorra a medicação farmacologicamente ativa.

- 
- As crenças e expectativas podem exercer um efeito de modulação da atividade neurofisiológica e neuroquímica em determinadas áreas cerebrais, sobretudo as envolvidas na percepção, movimento, dor e diversos aspectos do processamento das emoções.
 - As alterações cerebrais positivas, resultantes das psicoterapias, têm já sido bastantes divulgadas.

- Efetivamente, o seu uso nos ensaios clínicos está devidamente regulamentado e aprovado em diversas situações. Mas e na prática clínica corrente?
- Se a administração de uma substância inerte tiver um efeito positivo na saúde mental do doente, será a mesma condenável, do ponto de vista ético?

- Os tratamentos farmacológicos contam com efeitos fisiológicos previsíveis que são determinados por suas propriedades biológicas.
- No entanto, observa-se que na clínica as crenças de um indivíduo e suas expectativas podem influenciar significativamente o benefício terapêutico e efeitos adversos de um tratamento farmacológico

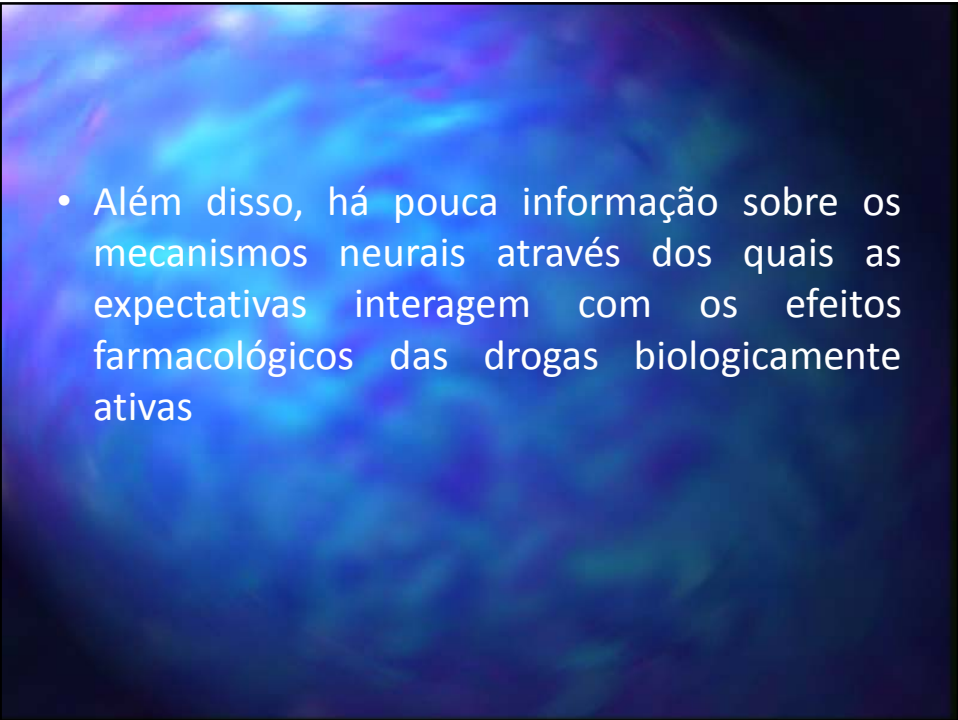
Isto sugere que nenhum tratamento compreende componentes fisiológicos e psicológicos

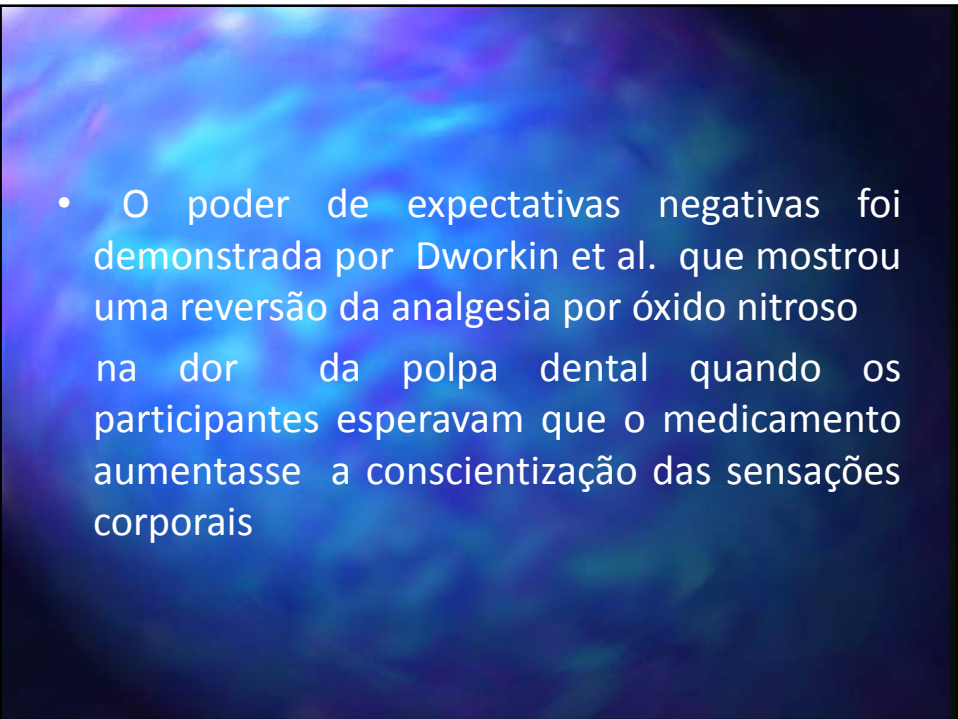
No entanto, na prática clínica, a interação do efeito do tratamento fisiológico e psicológico é muitas vezes negligenciada ou vista como uma variável desagradável que precisa ser controlada por ensaios randomizados

- estudos experimentais têm abordado os efeitos positivos e negativos do tratamento psicológico, denominando-os como placebo ou nocebo.
- São acionados por variáveis psicossociais que formam o contexto de tratamento, tais como expectativa de resultado do tratamento através de sinais verbais, experiências anteriores ou interações médico-paciente

- Analgesia por placebo representa uma das respostas melhor estudadas e é mediada por uma ativação de vias endógenas dependentes de opiáceos, um sistema de modulação da dor
- Efeitos nocebo incluem hiperalgesia, são menos investigados, mas também estão relacionados com vias de opióides endógenos

- Os efeitos da expectativa positivo ou negativa sobre a eficácia do tratamento pode, portanto, ser mediada pelos mesmos sistemas biológicos através dos quais as drogas exercem os seus efeitos.
- O conhecimento sobre o efeito de fatores psicológicos sobre a eficácia dos tratamentos farmacológicos ativos é surpreendentemente escassa.

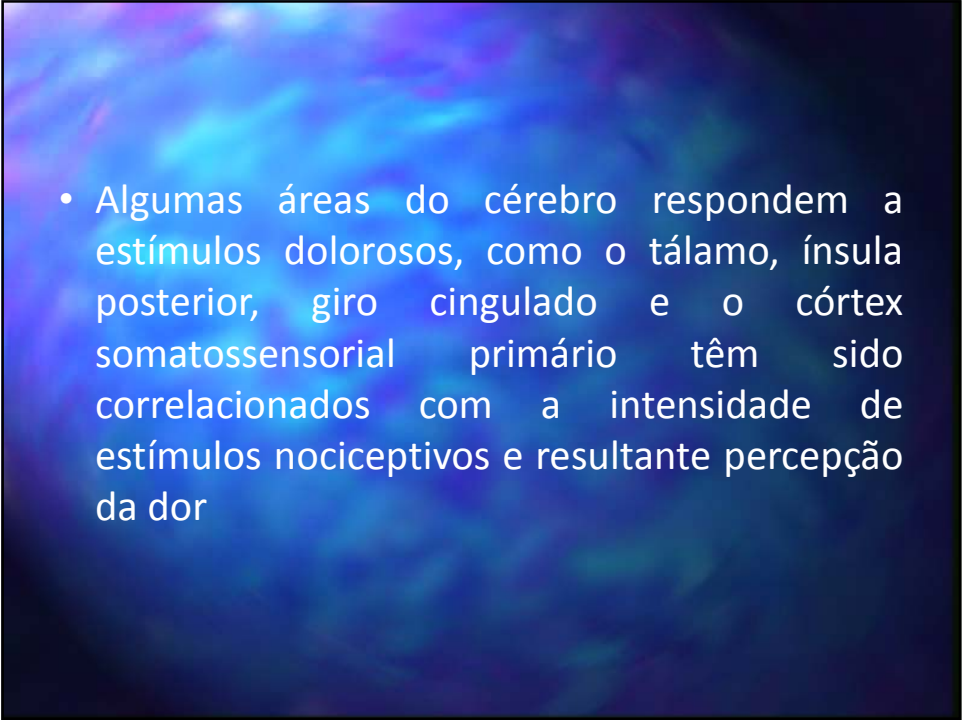
- 
- Além disso, há pouca informação sobre os mecanismos neurais através dos quais as expectativas interagem com os efeitos farmacológicos das drogas biologicamente ativas

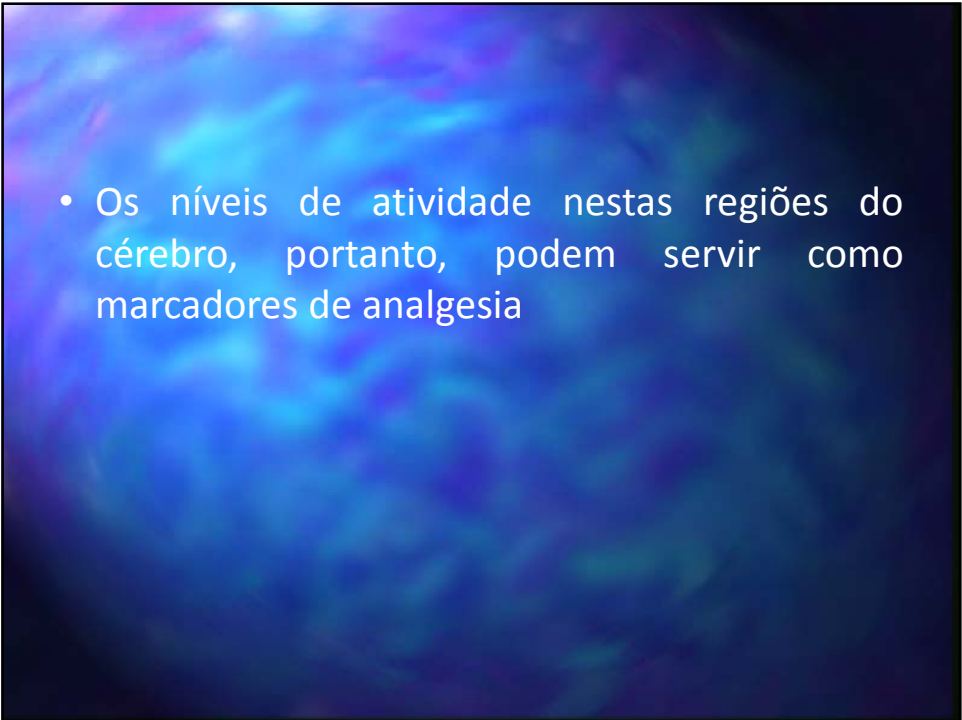
- 
- O poder de expectativas negativas foi demonstrada por Dworkin et al. que mostrou uma reversão da analgesia por óxido nítrico na dor da polpa dental quando os participantes esperavam que o medicamento aumentasse a conscientização das sensações corporais

- A limitação destes estudos é que estas observações não pode excluir que os efeitos observados resultam de um viés em pacientes que relataram a informação (por exemplo, devido a desejabilidade social), e não a partir de uma interação neurobiológica dos efeitos psicológicos e fisiológicos



- Esse estudo analisou os mecanismos neurais através dos quais o estado psicológico modula a eficácia de um potente tratamento analgésico
- Foi investigado como expectativas negativas e positivas podem afetar os resultados do tratamento analgésico pelo agonista do receptor μ -opióide, o remifentanil

- 
- Algumas áreas do cérebro respondem a estímulos dolorosos, como o tálamo, ínsula posterior, giro cingulado e o córtex somatossensorial primário têm sido correlacionados com a intensidade de estímulos nociceptivos e resultante percepção da dor

- 
- Os níveis de atividade nestas regiões do cérebro, portanto, podem servir como marcadores de analgesia

Material e Métodos

- O estudo compreendeu duas sessões: uma sessão introdutória e uma sessão principal que incluía a fMRI .
- As duas sessões foram separadas por pelo menos 24 horas.
- Os procedimentos do estudo seguiram paradigmas bem estabelecidos de uso de placebo para analgesia , incluindo expectativa e componentes de condicionamento

Material e métodos

- Foi utilizada RNM para analisar as áreas de analgesia, através das respostas do cérebro relacionadas à dor, relacionada a influência de expectativas positivas e negativas sobre a eficácia da droga.
- Foi utilizado um modelo de dor experimental provocada por calor em participantes saudáveis

- O efeito analgésico, fixado em 0,8 ng/mL, foi estudado em três condições diferentes:

- ➔ sem expectativa de analgesia,
- ➔ com expectativa positiva de analgesia e
- ➔ com expectativa negativa de analgesia (hiperalgesia)

- Remifentanil é um potente agonista opióide, com rápida ação, meia-vida de 4 min e excreção de 10 min
- Estas propriedades tornam-no ideal para estudos experimentais em voluntários saudáveis

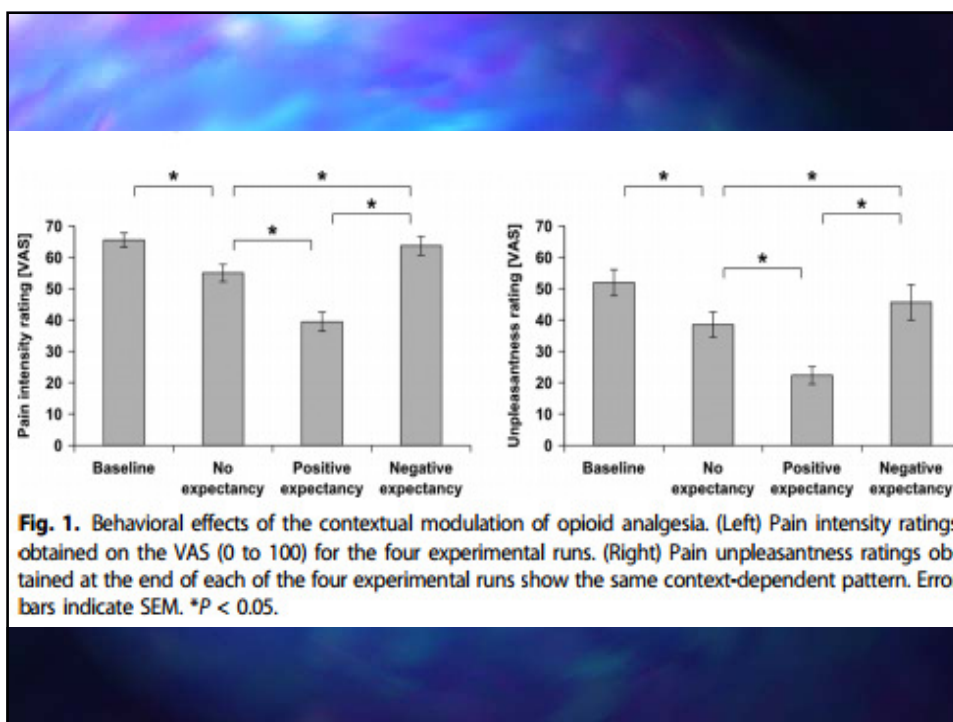
- As expectativas positivas e negativas da eficácia de remifentanil foram induzidas por instruções verbais e reforçadas em um procedimento de condicionamento antes do experimento principal.

Resultados

- Os resultados foram baseados em secções de RNMf de 22 participantes

Resultados comportamentais

- Foi utilizado uma escala visual analógica para assegurar o poder analgésico do agonista opióide nas três expectativas diferentes de tratamento resultando em classificações de intensidade de dor



Classificação de Ansiedade

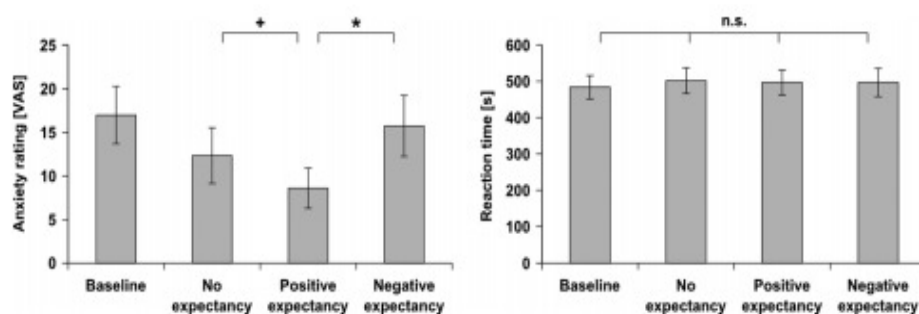
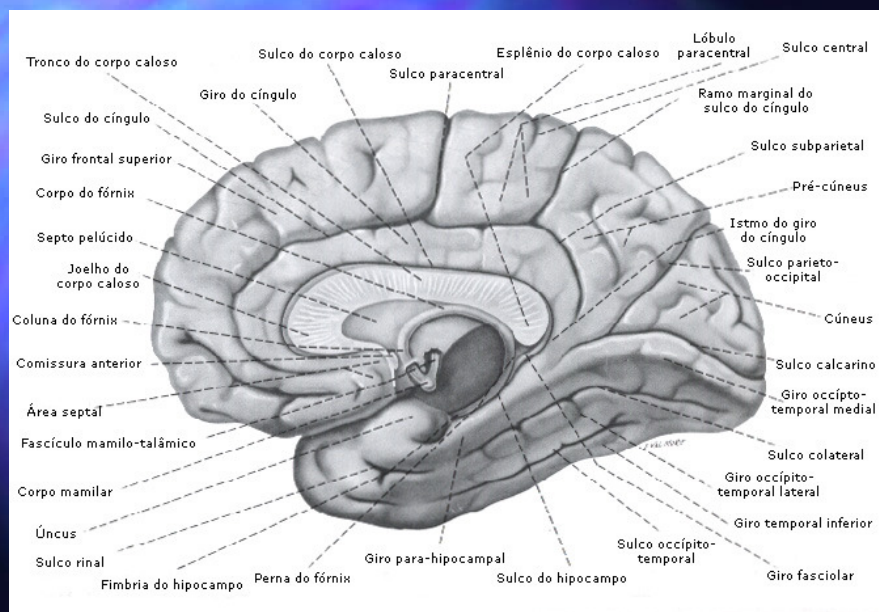
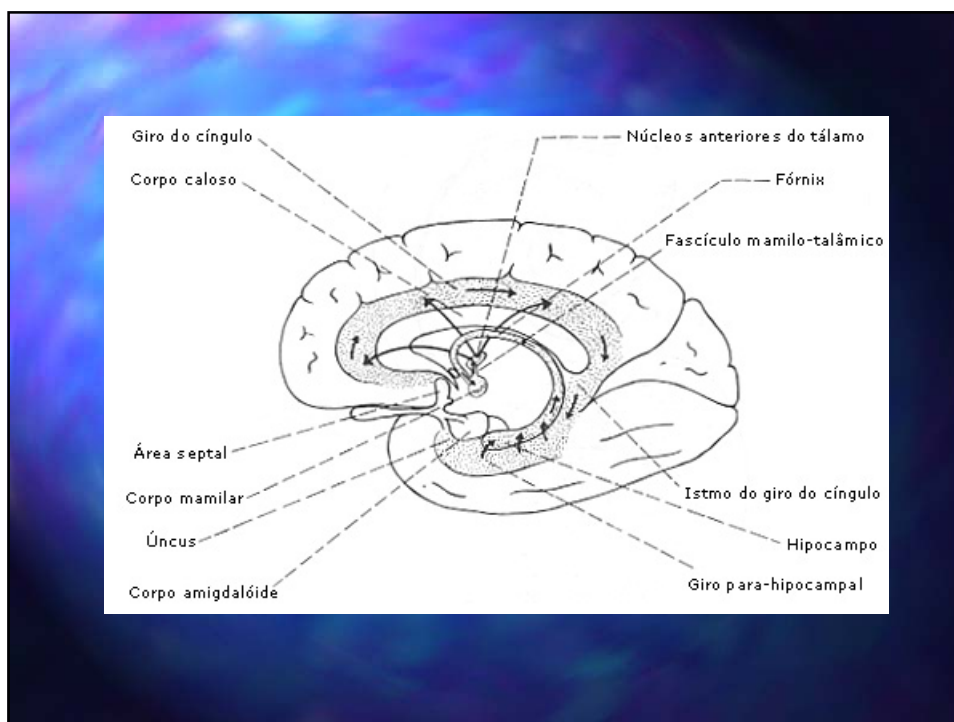


Fig. 2. Behavioral effects of the expectancy modulation of opioid analgesia. (Left) Anxiety ratings obtained on the VAS (0 to 100) at the beginning of each of the four experimental conditions. (Right) Mean reactions times (seconds) in the reaction time task performed at the beginning of each trial. Error bars indicate SEM. * $P < 0.05$; * $P = 0.05$. n.s., not significant.





Resultados da fMRI

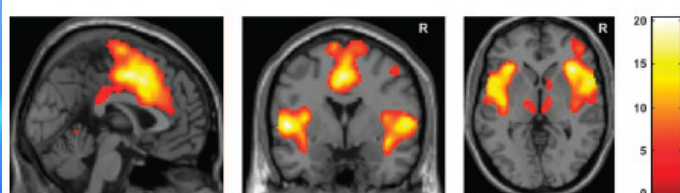
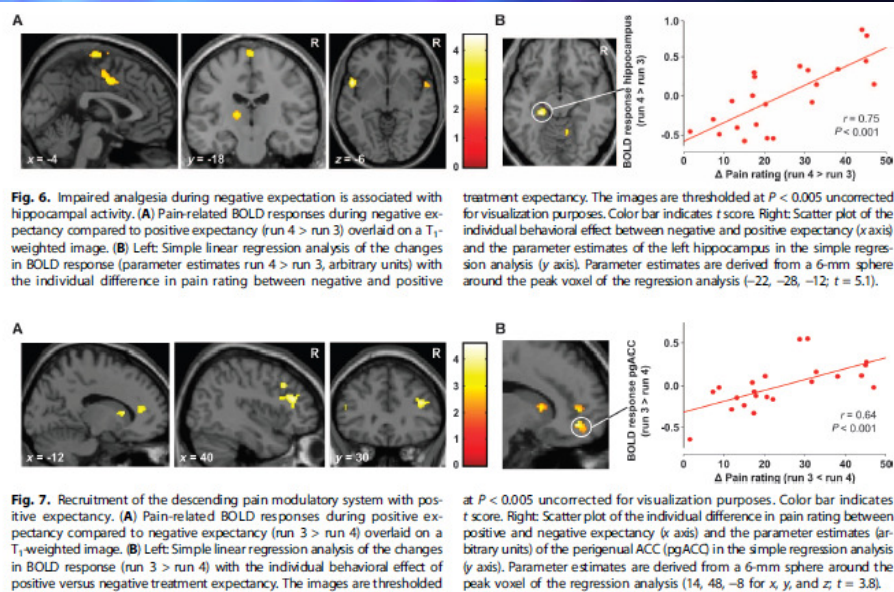
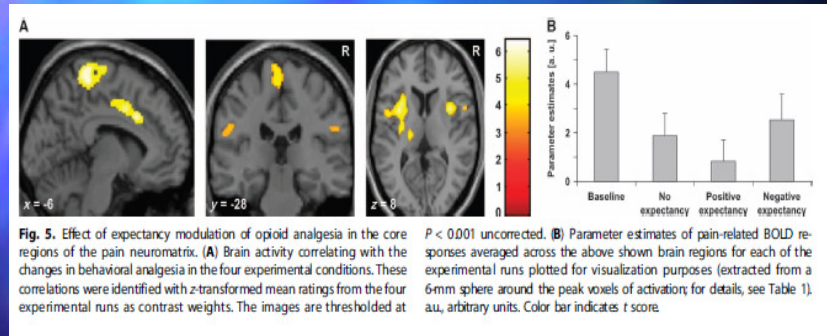


Fig. 3. Brain activation to painful stimulation. BOLD responses to painful heat stimulation in the first run (saline application) only. For a complete list of brain areas, see table S1. The images are thresholded at $P < 0.05$ corrected. Color bar indicates t score.

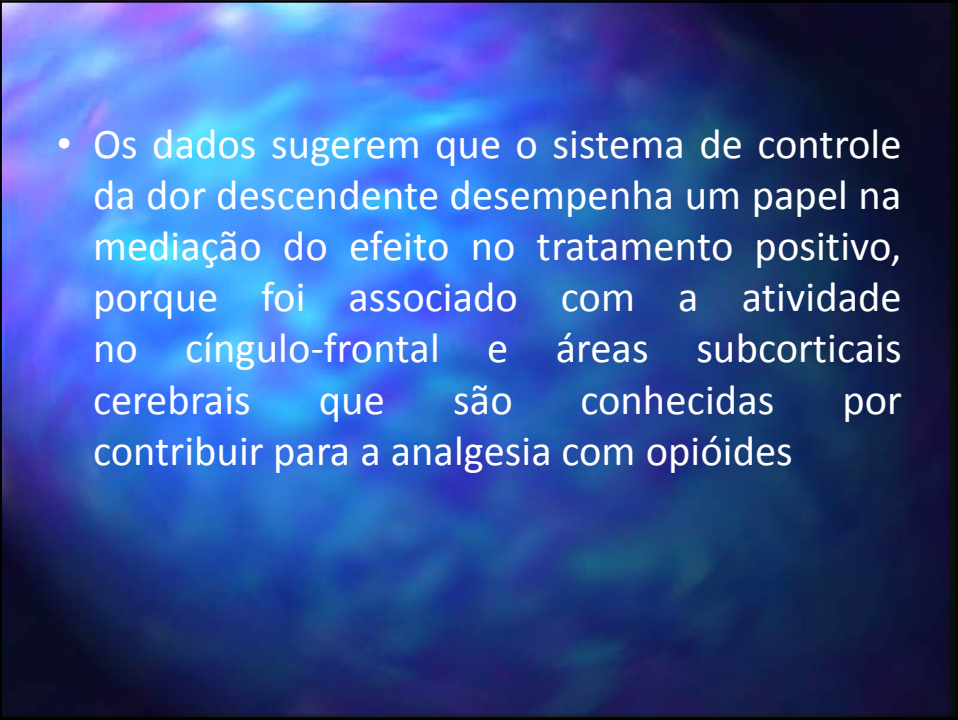


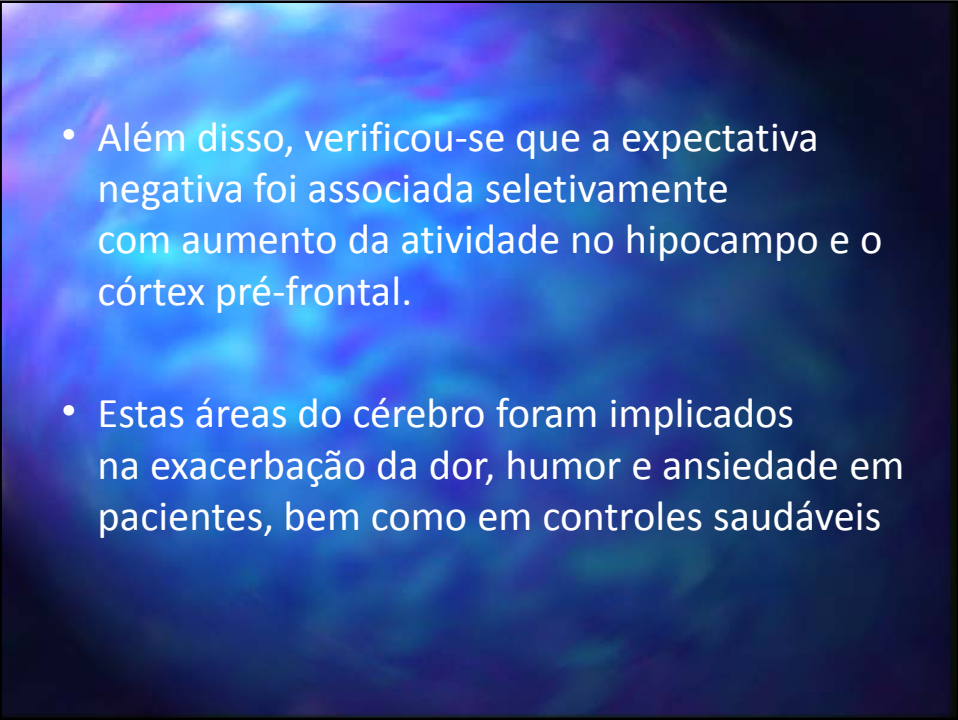
Fig. 4. Brain correlates of the intrinsic effect of opioid analgesia. BOLD activations to painful heat stimulation that are greater during baseline than during covert administration of remifentanyl (for details, see table S2). The images are thresholded at $P < 0.05$ corrected. Color bar indicates t score.



DISCUSSÃO

- O estudo explorou a expectativa de um indivíduo em relação a eficácia de um fármaco, o que pode influenciar a analgesia durante a aplicação do agonista do receptor de remifentanil μ -opióide.
- As expectativas positivas do tratamento reforçaram o benefício analgésico do remifentanil.
- Já as expectativas negativas de tratamento interferiram no potencial analgésico de remifentanil.

- 
- Os dados sugerem que o sistema de controle da dor descendente desempenha um papel na mediação do efeito no tratamento positivo, porque foi associado com a atividade no cíngulo-frontal e áreas subcorticais cerebrais que são conhecidas por contribuir para a analgesia com opióides

- 
- Além disso, verificou-se que a expectativa negativa foi associada seletivamente com aumento da atividade no hipocampo e o córtex pré-frontal.
 - Estas áreas do cérebro foram implicados na exacerbação da dor, humor e ansiedade em pacientes, bem como em controles saudáveis

- A questão crucial é como estes experimental dados traduzem-se em estados de dor clínicos.
- Expectativas de tratamento são moldadas por vários fatores, incluindo experiências anteriores com os médicos e tratamentos. particularmente em pacientes com doenças crônicas , tratamentos muitas vezes falham repetidamente.
- A frustração inevitavelmente pode resultar em expectativas negativas para tratamentos futuros

- Além disso, os estados de humor negativos que ocorrem na pacientes com doenças crônicas em si podem gerar negativo expectativas de tratamento e aumento da ansiedade .

- Fatores psicossociais, tais como a consciência que uma droga está sendo administrada, pode aumentar consideravelmente a resposta clínica global à uma droga.
- Este fenômeno não está restrito aos analgésicos, porque efeitos similares têm sido relatados em tratamentos sob outras condições médicas

O que seria da indústria farmacêutica sem a força da mente?

“Quase todas as pesquisas com medicamentos são cientificamente inválidas devido à influência da mente; a ciência da “Big Pharma” se dissolve na criação ilusória de uma realidade idealizada”

Mike Adams

“ A mente do paciente é o que realmente determina a eficácia da droga analgésica, não o efeito químico da droga em si”

“ Estes resultados põem em questão a validade científica de muitos ensaios clínicos randomizados”, pois não levam em conta a expectativa

George Lewith

- O significado real da pesquisa, é que a mente é o principal determinante da eficácia de muitas drogas, não o chamado perfil químico intrínseco dessas drogas
- Se muitos medicamentos só funcionam porque a mente os torna realmente eficientes, então por que algumas drogas parecem melhores que um placebo nos ensaios clínicos?

- Os pacientes tornam real qualquer expectativa que lhes for dada assim que forem recrutadas para as pesquisa de medicamentos.
- O ato de recrutar pessoas para testes com medicamentos estabelece uma expectativa em suas mentes.
- Os pacientes, afinal, são recrutados para uma experimentação com drogas “contra o câncer” ou “anti-hipertensivos” onde o resultado esperado é evidenciado durante a fase de recrutamento

Porque os efeitos positivos farmacêuticos são gerados pelas mentes dos participantes de um ensaio clínico?

- 1- Os participantes são recrutados através de um julgamento que é anunciado como uma pesquisa de uma droga para um determinado resultado. Isso define a expectativa dos efeitos das drogas na mente dos pacientes, mesmo antes do julgamento começar

- 2- Quando começa o processo, são informados de que a metade receberá a droga real e a outra metade receberá um placebo, embora seja cego
- 3- Os participantes do estudo começam a tomar os comprimidos, mas não sabem que estão tomando
- 4- Os que estão recebendo as drogas reais começam a mostrar os efeitos colaterais. Isso os estimula e concluem que estão tomando as reais

- 5- Concluem que estão sob drogas reais, fazendo o corpo tornar reais os efeitos fisiológicos que foram impressos em suas mentes em um passo 1.
- 6- Enquanto isso, os que receberam o placebo e não tem efeitos colaterais se convencem de que eles não estão recebendo o medicamento real e portanto, não devem perceber os efeitos fisiológicos

- Passo 7: Após o término do ensaio clínico, os pesquisadores comparam os resultados do grupo de placebo contra os resultados do grupo com medicamentos, e adivinhem?

Como elaborar um julgamento verdadeiramente científico clínico usando medicamentos

- A resposta é mais simples do que você pensa: Nos seres humanos, você deve impedir que os participantes do ensaio de receberem qualquer expectativa dos efeitos de um medicamento sob pesquisa

Porque a maioria dos ensaios clínicos são cientificamente inválidos

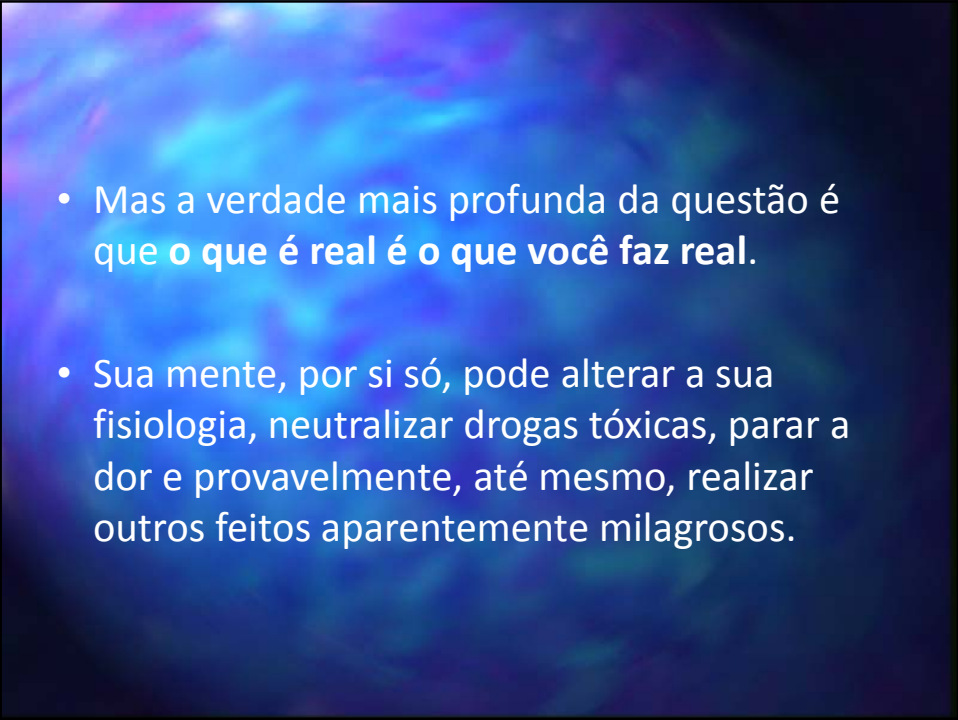
- As pesquisas com medicamentos hoje são quase universalmente descritos para pacientes, juntamente com as expectativas do resultado.

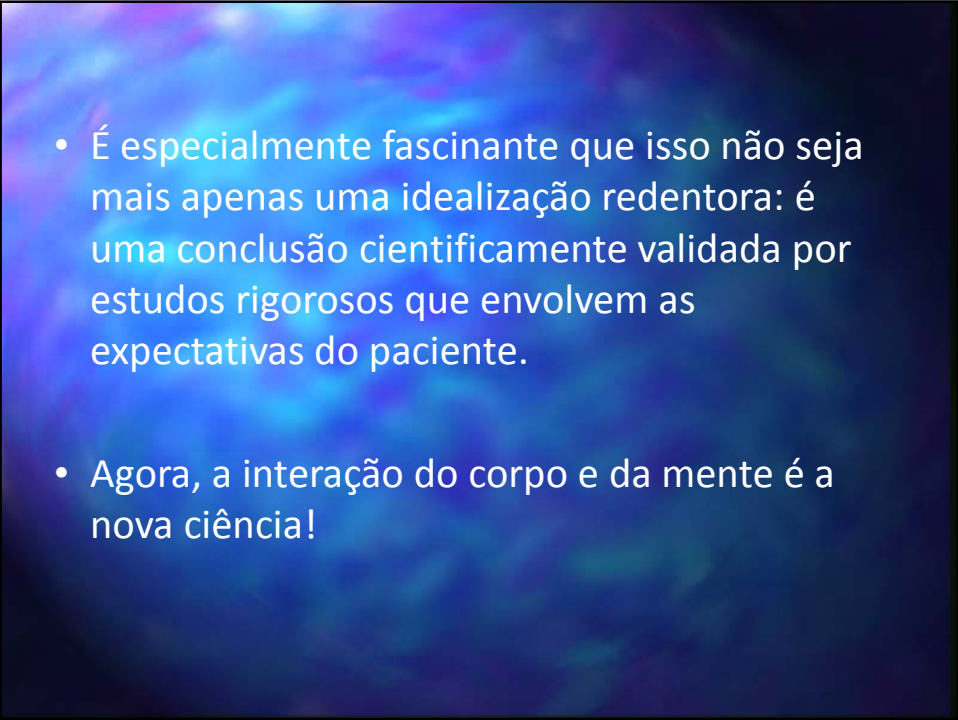
A indústria científica farmacêutica cai por terra, na presença da mente?

- Depois de entender o poder da mente, quer criando os verdadeiros efeitos fisiológicos no corpo ou ao anular os dos produtos químicos que estão sendo administrado ao organismo, você imediatamente chega a surpreendente conclusão:
- ➡ a "ciência" da Big Pharma não é científica!

- Existem, certamente, exceções, é claro. Drogas de anestesia parecem não requerem a participação ativa da mente dos pacientes, para funcionar como o esperado. Da mesma forma, há certamente nutrientes, como vitamina D, que funcionam no corpo humano, independentemente se uma pessoa "acredita" em vitamina D.

- **A questão real percebe-se, é o que acontece na intersecção da biologia molecular e da expectativa da mente?**
- A ciência médica moderna tem um conhecimento quase nulo sobre esse assunto porque ela negou a existência da mente. A maioria dos chamados "céticos", por exemplo, não acreditam que não exista tal coisa como a mente.
- Os seres humanos são apenas robôs biológicos, dizem eles, e cérebros são meras máquinas moleculares que realizam ações deterministas puramente baseadas em leis da química e da física. A mente, eles insistem, não existe.

- 
- Mas a verdade mais profunda da questão é que **o que é real é o que você faz real.**
 - Sua mente, por si só, pode alterar a sua fisiologia, neutralizar drogas tóxicas, parar a dor e provavelmente, até mesmo, realizar outros feitos aparentemente milagrosos.

- 
- É especialmente fascinante que isso não seja mais apenas uma idealização redentora: é uma conclusão cientificamente validada por estudos rigorosos que envolvem as expectativas do paciente.
 - Agora, a interação do corpo e da mente é a nova ciência!