

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Jéssica Laila Aguas Alves Coelho

OS EFEITOS DO PLACEBO NA DOR

Belo Horizonte

2018

JÉSSICA LAILA AGUAS ALVES COELHO

OS EFEITOS DO PLACEBO NA DOR

Versão Final

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Professor Fabrício de Araújo
Moreira

Belo Horizonte

2018

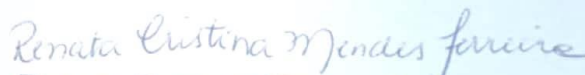
OS EFEITOS DO PLACEBO NA DOR

JÉSSICA LAILA AGUAS ALVES COELHO

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **27 de março de 2018**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



MA. RENATA CRISTINA MENDES FERREIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. FABRÍCIO DE ARAÚJO MOREIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 27 de março de 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo seu amparo e presença em todos os momentos da minha vida.

Agradeço a todos os professores do ICB por contribuírem de forma significativa para o meu conhecimento e crescimento. Em especial ao meu professor Orientador Fabrício de Araújo Moreira por ter acreditado no meu potencial, e por sempre ter mostrado presente para a realização deste trabalho.

Ao meu namorado, Gustavo Costa Henriques pelo amor e por estar sempre ao meu lado.

Aos familiares e amigos, em especial a Juliana Nemetz Koehler e Bárbara Daniela Queiroz Gomes por apoiarem sempre quando era necessário, e pelo companheirismo durante mais esta etapa da minha vida.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Para a aprovação de um novo medicamento, devem ser realizados estudos clínicos. Durante a pesquisa clínica, influências externas como emoções e expectativas, podem estar envolvidas e dificultar na interpretação de resultados, e por isso, são utilizadas técnicas para tentar excluir este tipo de interferência. A técnica mais utilizada e considerada como padrão ouro é o estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo com dois braços, sendo um com grupo de pessoas que recebem o medicamento ativo, e outro grupo recebe o placebo. O efeito placebo exerce grande influência no tratamento de doenças interferindo na terapia medicamentosa, sendo necessária a realização de estudos comparativos da droga com o placebo para garantir a vantagem do tratamento medicamentoso. Este trabalho tem como objetivo analisar os dados de artigos científicos através de uma revisão bibliográfica dos mecanismos de ação do efeito placebo na dor. Realizou-se uma revisão bibliográfica a partir de artigos científicos selecionados da base de dados da Pubmed utilizando o termo “effect placebo analgesia”. Nesta revisão foi possível observar regiões no cérebro que podem estar envolvidas na analgesia do placebo em sistemas μ opioides, porém outros mecanismos também podem estar envolvidos que ainda não foram estudados, devido à falta de tecnologias avançadas para a sua exata identificação.

Palavras-chave: Ética. Placebo. Estudo Clínico Randomizado (ECR). Dor. Receptor μ opioide.

ABSTRACT

Clinical studies must be performed in order to a new drug to be approved. During the research, external factors such as emotions and expectations can influence and interfere in the interpretation of the results. As a consequence, different techniques are used trying to exclude this type of interference. The double-blind randomized placebo-controlled trial with two arms is the most used technique, considered agolden pattern. The goal of this research is to analyze the data of multiple scientific articles, through a bibliographic review of the mechanism action of the placebo effect on pain. The placebo effect has a big influence on the treatment of diseases because it interferes on the drug therapy. This is why it is necessary to perform comparative studies of the drug and the placebo to guarantee the advantage of the drug therapy. A bibliographic review was performed using scientific articles selected from Pubmed database using the term "effect placebo analgesia". Through this review it was possible to observe that some regions of the brain may be involved with placebo's analgesia on μ opioid systems. Other mechanisms, which were not studied yet due to the lack of advanced technologies, can also be involved on the process.

Key Words: Ethics. Placebo. Ramdimized Controlled Trial (RCT). Pain. μ opioids Receptors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Vias de transmissão e modulação da dor	15
Figura 2 - Regiões que apresentaram efeitos do placebo	26
Figura 3 - Imagem por Ressonância Magnética da dor sustentada e com o efeito placebo.....	29
Figura 4 - Mecanismo de ação do Receptor μ -opioide.....	34
Figura 5 - Mecanismo de β -arrestina: Efeitos adversos de fármacos opioides	35
Figura 6 - Sistema Endocanabinoide	36

LISTA DE SIGLAS

AMPC	Adenosina 3',5' - monofosfato cíclico
FAAH	Amida hidroxilase de ácido graxo
Amy	Amígdala direita
ATV	Área tegmental ventral
CCAd	Córtex cingulado anterior dorsal
Racing	Cingulado anterior rostral
CCK	Colecistoquinina
CCA	Córtex cingulado anterior
CCAr	Córtex cingulado anterior rostral
CCAdr	Córtex cingulado anterior dorsal rostral
CCApq	Córtex cingulado anterior pregenual
Ins	Córtex insular
COF	Córtex orbitofrontal
SPC	Córtex parietal superior
APFC	Córtex pré-frontal anterior
DLPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral
MPFC	Córtex pré-frontal medial
PFCmra	Córtex pré-frontal medial rostral anterior
VLPFC	Córtex pré-frontal ventrolateral
ECR	Estudo Clínico Randomizado
AINS	Ínsula anterior
Uns	Ínsula anterior direita
GRKs	Quinases do receptor acoplado a proteína G

GPCRs	Receptores acoplados a proteína G
SNC	Sistema Nervoso Central
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
Th	Tálamo
PET	Tomografia por emissão de pósitrons

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	10
1.1 Histórico e definição do efeito placebo.....	10
1.2 Mecanismo da dor.....	12
2 -OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
3- JUSTIFICATIVA	18
4- MÉTODOS.....	19
5. DESENVOLVIMENTO	20
5.1 Estudo Clínico Randomizado (ECR)	20
5.2 Ética nos ensaios clínicos controlados por placebo	20
5.3 Tipos de Efeito Placebo	22
5.4 Mecanismo de ação do sistema opioide e canabinoide	32
6- CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1-INTRODUÇÃO

1.1 Histórico e definição do efeito placebo

A palavra placebo deriva-se do Latim, *placeo*, *placere*, que significa “agradar”, exercer um efeito benéfico para a melhora dos sintomas de uma doença a partir de uma substância inerte (TEIXEIRA, M. Z., 2009).

Na Idade Média utilizou-se pela primeira vez o termo placebo, caracterizando a simulação de comportamentos. No século XVI, o placebo foi utilizado pela Igreja Católica nas falsas possessões demoníacas, em que os indivíduos “possuídos” deveriam tocar em falsas relíquias sagradas e eram consideradas falsas possessões quando essas pessoas tivessem contorções (PARENTE, *et al.* 2011). Já no século XVIII o termo “placebo” também tinha um contexto religioso em que se referia a um rito funerário “Vésperas para os Mortos”, devido a uma tradução errada de São Jerônimo do Salmo 116, versículo 9, como *Placebo Domine* (Eu vou agradar ao Senhor). Neste ritual quando os fiéis cantavam essa parte do Salmo, eram chamados de “placebos” descrevendo um comportamento falso (KERR, *et al.* 2008; FINNISS, *et al.* 2010). Em 1784 foram realizados os primeiros estudos controlados com placebo por Benjamin Franklin e Antoine Lavoisier para desmascarar práticas de cura através do mesmerismo (técnica empregada no século XVIII desenvolvida pelo médico Franz Anton Mesmer, em que utilizava o poder da sugestão, hipnose e cura pela fé nos pacientes (PARENTE, *et al.* 2011).

O significado da palavra placebo sofreu uma transição de religioso para um significado médico no final do século XVIII por Willian Cullen, um influente médico britânico. Ele utilizava drogas em baixas doses como placebos, principalmente para agradar os pacientes que não tinham uma boa evolução com os tratamentos existentes ou em casos que até o momento não havia descoberto uma cura (KERR, *et al.* 2008). Na Inglaterra em 1863, William Gull e Sutton quiseram avaliar a história natural da doença e os remédios existentes, utilizando água com menta para tratar a febre reumática (PARENTE, *et al.* 2011). O uso do placebo passou a ter mais interesse após a Segunda Guerra Mundial quando tiveram relatos de melhora dos pacientes com a administração de placebo. Posteriormente, Beecher analisou 15

estudos e relatou respostas positivas do placebo em 35% dos pacientes em uma proto-metanálise, porém divulgou evidências sem diferenciar o efeito placebo de fatores que poderiam gerar dúvidas do efeito durante os estudos. A partir daí, surgiram vários estudos sobre o efeito placebo (FINNISS, et al. 2010, PARENTE, et al. 2011).

Historicamente a relação médico-paciente era mais próxima. Nela o médico se embasava escutando e observando o paciente de forma minuciosa, priorizando a conversa acima da terapia. Este atendimento médico influenciava na parte psicológica do paciente, transmitindo segurança, amparo, interagindo de forma emocional de forma que afetava diretamente na evolução até a cura da doença (TEIXEIRA, M. Z., 2009). Com o tempo, a arte de diagnosticar e a interação médico-paciente cederam espaço aos avanços da medicina com os métodos de análise laboratoriais de diagnóstico e as prescrições de medicamentos de forma exagerada. O atendimento ao paciente passou a ter a influência da tecnologia, com tratamento medicamentoso cada vez mais moderno e visando mais o lucro. Os estudos com efeitos placebo-nocebo demonstraram que a forma como o médico interage com o paciente influencia no tratamento, podendo ter efeitos benéficos ou maléficos na doença (TEIXEIRA, M. Z., 2009). O termo *nocebo* deriva-se do Latim, *nocere*, significando “inflingir dano”, sendo o efeito oposto ao placebo, de forma negativa traz prejuízos ao tratamento podendo levar à uma piora dos sintomas ou da doença. Este efeito é gerado pela desconfiança do paciente, com mecanismos neurofisiológicos de forma contrária ao placebo (TEIXEIRA, M. Z., 2009).

Muitas doenças envolvem sinais de dor e sofrimento psicológico, sendo difícil o tratamento apesar de comprovado os mecanismos fisiológicos e patológicos. As doenças como depressão, ansiedade e dor crônica têm funções complexas cerebrais que sofrem influência de pensamentos, estado cerebral, contextos sociais e ambientais. E neste aspecto ainda faltam estudos mais abrangentes dos mecanismos quanto à geração e regulação (WAGER, T.D.; ATLAS, L.Y., 2015).

Para promover um melhor bem-estar ao paciente, médicos podem utilizar do efeito placebo para manipular as informações, com sugestões verbais positivas sobre o tratamento, ativando memórias, emoções e induzir expectativas para um melhor resultado da terapia (WAGER, T.D.; ATLAS, L.Y., 2015).

O tratamento com placebo é utilizado em comparativo com ativos de drogas, sendo inerte e sem efeitos terapêuticos, porém verifica-se influência significativa na psicologia e processos cerebrais. No efeito placebo, o “ativo” é uma combinação do meio externo como o tratamento, local, sugestões sociais, com o meio interno como emoções, memórias, expectativas, sugestões e análise da situação para futura sobrevivência e bem-estar (WAGER, T.D.; ATLAS, L.Y, 2015).

1.2 Mecanismo da dor

A dor é uma experiência pessoal essencial para sinalizar um perigo em potencial, exigindo com que haja uma mudança comportamental, evitando assim uma futura lesão (TOBALDINI, G. *et al.*, 2018; ZHOU, H., *et al.* 2018). É também um motivo comum para consultas médicas e uma das causas de incapacidade, pode levar ao uso excessivo e indevido de drogas opioides, podendo desencadear nestes pacientes quadros depressivos. O instituto de Medicina (IOM) nos Estados Unidos afirma que mais de 100 milhões de Estadunidenses sofrem com dor crônica, perdem mais de 50 milhões de dias no trabalho, com perda de produtividade de 61,2 bilhões de dólares por ano e geram um custo de US\$ 560 a US\$ 635 bilhões anualmente (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017). Em 2018 a dor persistente representava 19% da população mundial, sendo uma epidemia (TOBALDINI, G. *et al.*, 2018).

Entender a forma como o cérebro interpreta a percepção da dor é importante para a produção de drogas para o tratamento de dores agudas e crônicas. Os medicamentos existentes atuam modulando o sistema da dor para induzir a analgesia, porém não trata de forma tão eficaz (TOBALDINI, G. *et al.*, 2018).

Ao ter um estímulo nocivo na periferia, como um corte, ocorre a transmissão de sinais de dor pelos nociceptores ascendentes, e caso seja de uma intensidade suficiente irá converter este estímulo em um potencial de ação, gerando um impulso elétrico nervoso (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017). A informação captada irá ser transmitida por sinais aferentes para o sistema nervoso central (SNC) no corno dorsal da medula espinhal, podendo ser modulando o primeiro estágio de dor, sendo amplificado ou inibido (BROWN, P.J; BOULAY, L.J. 2013). Caso haja um aumento

do estímulo, novas fibras nervosas serão recrutadas, posteriormente irão transmitir informações em mais de um receptor secundário (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Os nociceptores periféricos estão presentes em dois tipos principais de fibras aferentes, as fibras C (amielinizadas) e A δ (mielinizadas). Algumas fibras A δ apresentam limiar alto e respondem a estimulação mecânica intensa de dor, outras respondem ao estímulo de calor. Já as fibras C são pequenas com transmissão muito lenta e a maioria está envolvida na percepção da dor, respondem a estímulos irritantes mecânicos, térmicos e químicos nocivos (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Após um estímulo específico os nociceptores transmitem a informação via neurotransmissor glutamato. Para o local da lesão também são secretados mediadores inflamatórios, estimulando ainda mais o nociceptor, levando a secreção de substâncias como serotonina, prostaglandinas, bradicinina, neurotrofinas e acetilcolina (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Na região terminal dos nociceptores também há liberação da substância P (neurotransmissor). Neste processo ocorre a vasodilatação, posteriormente ocorre o extravazamento de proteínas e fluidos no espaço intracelular, atraindo células do sistema imunológico para o local, desencadeando o processo inflamatório (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Estão envolvidas com o dano tecidual a globulina e proteína quinase. Neste processo é liberado a histamina e o ácido araquidônico, que posteriormente é metabolizado em prostaglandinas, bloqueando o efluxo de potássio nos nociceptores. Também ocorre a ativação dos nociceptores pela proliferação do fator de crescimento neural (NGF), que se liga aos receptores de tropomiosina quinase A (TrKA) nas superfícies dos nociceptores. Todo este processo de liberação de substâncias altera a sensibilidade do local e podem ser responsáveis por produzir dor (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Quando o sinal chega no corno dorsal da medula, o aferente primário se une ao nervo craniano ou espinhal e entra no tronco encefálico ou na medula espinha, ocorre uma sinapse com o neurônio somatossensorial secundário. Os axônios chegam nas lâminas de Rexed I e II. A lâmina I (correspondente ao núcleo

posteromarginal) responde principalmente a estímulos nocivos e térmicos, estes axônios se unem ao trato espinotalâmico contralateral. A Lâmina II corresponde a substância gelatinosa e responde a estímulos nocivos, apresenta grande quantidade de substância P e de receptores opioides, estes axônios recebem informações das células ganglionares sensitivas da raiz dorsal e das fibras do fascículo dorsolateral descendente. A lâmina II tem função importante na modulação da entrada sensorial, sendo fundamental para interpretar a sensação dolorosa. Posteriormente os axônios são enviados para as lâminas de Rexed III e IV (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

Os axônios que chegam nas lâminas I e II liberam substâncias neuroquímicas como glutamato, peptídeo vasoativo, somatostatina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e substância P. As lâminas V e VI estão envolvidas principalmente na propriocepção. Neurônios da lâmina V recebem informações de A- β , Axônios A- δ e C provenientes do interior do corpo, enviando informações para o tronco cerebral e o tálamo através do trato espinotalâmico e ipsilateral (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

No núcleo marginal do corno posterior da medula espinhal ocorre sinapses provenientes dos axônios aferentes provenientes do trato espinotalâmico. Os axônios aferentes secundários passam pela medula espinhal e formam a parte lateral do trato espinotalâmico no funículo lateral. Os axônios secundários têm uma via ascendente na medula espinhal e no tronco cerebral (trato espinotalâmico), e podem terminar na formação reticular do tronco encefálico ou na substância cinzenta periaquedutal ou podem continuar no diencefalo no núcleo ventral póstero-lateral do tálamo ou no núcleo intralaminar do tálamo. Os axônios terciários saem do tálamo e terminam no giro pós-central e no lóbulo paracentral posterior do lobo parietal. Estas são as principais áreas corticais que são responsáveis por receber as informações sobre a localização precisa da dor aguda (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

O nervo trigêmeo espinhal leva informações fortes da face nos estímulos de toque, dor e temperatura. Os aferentes primários quando entram no tronco cerebral formam o trato espinal do nervo trigêmeo e fazem uma sinapse no núcleo espinal do nervo trigêmeo, os axônios se tornam secundários e podem terminar na substância cinzenta periaquedutal (PAG) ou no ventral póstero-medial (VPM) e nos núcleos intralaminares do tálamo (responsável por processar a dor incômoda, profunda,

temperatura tato forte). Os axônios aferentes terciários do tálamo irão até diversas áreas do córtex cerebral, já os axônios do VPM irão até o córtex somatossensorial primário (responsável pela localização no rosto para dor aguda e pontiaguda). Para os axônios que terminam núcleos intralaminares posteriormente irão até o giro do cíngulo e na ínsula (responsável pela dor facial como a de temperatura e toque forte) (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

As vias ascendentes transmitem e conduzem estímulos das regiões periféricas para o cérebro. Nas vias descendentes existem neurotransmissores como a serotonina (5-HT) e a norepinefrina (NE) que são essenciais para atenuar e modular os sinais da dor. A serotonina atua inibindo e facilitando a percepção da dor já a norepinefrina atua inibindo a via modulatória descendente. (BROWN, P.J; BOULAY, L.J. 2013). As vias de transmissão e modulação da dor estão ilustradas na figura 1.

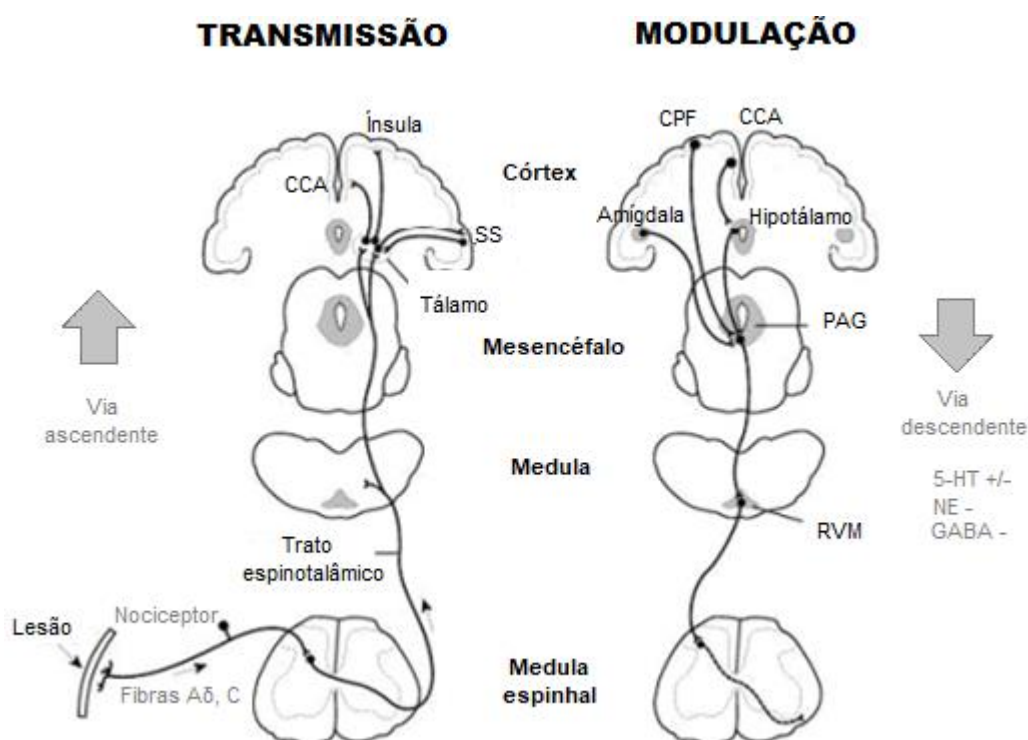


Figura 1- Vias de transmissão e modulação da dor

Fonte: HOFFMAN, G.A., *et al.*, 2005 - Adaptada

No trato espinotalâmico ao ocorrer transduções de sinais liberam norepinefrina do locus coeruleus para o tálamo, transmitindo informações nociceptivas para o córtex o somatossensorial (SS), hipotálamo e hipocampo. No sistema de modulação descendente para inibição e processamento da dor, são estimulados por opiáceos ou opiáceos endógenos como a endorfina, encefalina e dinorfina quando ligados à receptores opioides no sistema nervoso periférico e sistema nervoso central, inibindo a dor. Neste processo de modulação da dor também está envolvido o ácido γ -aminobutírico (GABA), aumentando ainda mais a inibição descendente dos neurônios nociceptivos da coluna vertebral (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

A via descendente origina da medula rostroventral (RVM) e de outros núcleos do tronco cerebral, como o do núcleo do trato solitário e do núcleo parabraquial, do núcleo reticular dorsal, do hipotálamo e do córtex. Irão interagir com as fibras aferentes, interneurônios e neurônios de projeção do corno dorsal. Posteriormente ocorre a transmissão da informação nociceptiva, podendo ser suprimida ou intensificada para áreas envolvidas no processo de modulação das vias descendentes, como a substância cinzenta periaquedutal (PAG), o núcleo do trato solitário e a amígdala (KHALID, S., TUBBS, R.S. 2017).

2 -OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica a respeito da eficácia dos mecanismos de ação do efeito placebo na dor.

3- JUSTIFICATIVA

O efeito placebo exerce influência no tratamento de doenças e em quadros dolorosos interferindo na terapia medicamentosa, sendo necessária a realização de estudos comparativos da droga com o placebo para garantir a vantagem do tratamento medicamentoso.

4- MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica a partir de artigos científicos selecionados da base de dados da Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez27.periodicos.capes.gov.br/pubmed/?term=effect+placebo+analgesia>).

Selecionou-se este administrador por apresentar um maior número de artigos, pôde-se selecionar o período específico para a pesquisa. Utilizou-se o termo “effect placebo analgesia”, e utilizou-se filtro para ensaio clínico. Foram selecionadas 28 referências no período de 2003 a 2018. Excluiu-se trabalhos que tinham restrição de acesso.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 Estudo Clínico Randomizado (ECR)

O padrão ouro na prática clínica é o estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo com dois braços, sendo um com grupo de pessoas que recebem o medicamento ativo, e outro grupo recebe o placebo. Por ser duplo-cego, o médico e o paciente não sabem se o tratamento recebido é inerte ou ativo, e todos os participantes são informados desta possibilidade que é de 50%. Desta forma, evitar interferências como a seleção de um grupo de indivíduos saudáveis para iniciar a pesquisa. A conclusão deste teste deve ser aquela em que o tratamento com o ativo deve ser melhor que o placebo (COLLOCA; BENEDETTI, 2005; NARDINI, C. 2014).

O Estudo Clínico Randomizado (ECR) é uma comparação da ação do tratamento experimental versus a progressão não tratada de uma doença em estudo. Tem como objetivo excluir as possibilidades do paciente ter apresentado melhoras sem receber tratamento ou se outro tratamento seria mais eficiente do que o testado (NARDINI, C. 2014). As respostas dos efeitos placebo com ECRs podem depender de fatores como o curso natural da doença e variações dos sintomas (GUPTAE U., VERMA M., 2013).

Nos últimos anos o uso dos ECRs apresentou grande relevância clínica, sendo fundamental para uma nova droga ser comercializada. Com as pesquisas atingindo altos níveis de complexidade, se torna cada vez mais difícil manter um equilíbrio entre as exigências éticas, que são de extremo rigor e manter os padrões científicos (NARDINI, C. 2014).

5.2 Ética nos ensaios clínicos controlados por placebo

Nos últimos anos o uso do placebo se tornou um tema frequente na comunidade médica. Alguns questionam que na maioria das vezes não é ético realizar esta prática, pois projetos semelhantes alternativos irão produzir resultados

parecidos e com menos risco para os indivíduos participantes da pesquisa. Outros defendem o uso do placebo por alegar que é uma forma de proteger a sociedade de tratamentos médicos ineficientes (GUPTAE,U; VERMA M., 2013; MILLUM ,J; GRADY , C., 2013). Os críticos sobre os ensaios, alegam que o grupo controle não tratado controlado por placebo devem saber da melhor forma de diagnóstico e terapia comprovada, para que se caso seja necessário utilizar o tratamento adequado nestes pacientes, e sem que algum paciente sofra dor desnecessária (GUPTAE, U; VERMA M., 2013; NARDINI, C. 2014) .

As pesquisas que envolvem ensaios clínicos devem obrigatoriamente passar pelo termo de consentimento informado. Para validar o consentimento, os participantes devem ser voluntários, entender dos riscos e benefícios do tratamento, compreender os procedimentos que serão realizados, incluindo se for randomizado e duplo-cego, explicar a possibilidade de receber um tratamento de forma aleatória e cega, e por último saber o propósito da pesquisa. Durante um ensaio clínico os indivíduos tratados são expostos a expectativas e resultados inesperados tanto para o médico quanto para o paciente. Por isso, é necessário realizar os estudos acompanhados por placebo com um melhor cuidado clínico (NARDINI, C. 2014).

Do ponto de vista ético, é considerado aceitável o uso do teste com placebo em quatro casos. O primeiro quando não existe tratamento efetivo para uma determinada doença, onde os ensaios clínicos randomizados se justificam para evidenciar o novo estudo (GUPTAE, U; VERMA ;MILLUM ,J; GRADY , C., 2013). O segundo é quando o tratamento irá causar um desconforto temporário ou uma demora no alívio dos sintomas, sendo que as consequências de não tratamento não sejam significativas, como no caso de calvície masculina (MILLUM ,J; GRADY , C., 2013).

O terceiro caso é quando um tratamento eficiente já existe para uma determinada enfermidade (MILLUM ,J; GRADY , C., 2013). Neste caso, não é ético avaliar o perfil de eficácia e segurança de um novo fármaco em comparação com um já existente (GUPTAE,U; VERMA M., 2013). Também não é considerado ético que o grupo placebo não receba o tratamento, já que pode ser prejudicada a saúde do paciente (GUPTAE, U; VERMA; NARDINI, C. 2014) como por exemplo em casos de

dor. O paciente pode aumentar ainda mais os níveis de dor, agravando sua condição e podendo levar à morte (NARDINI, C. 2014).

Para evitar que um paciente não receba um tratamento, o estudo com placebo pode ser modificado de forma que um mesmo grupo de paciente receba de forma alternada o tratamento com ativo e com o placebo. Este estudo é chamado de “*crossover*”. Outra forma de realizar estudo é o “*add-on design*” e desta forma o grupo irá receber o tratamento padrão, mais o tratamento experimental ou o placebo (NARDINI, C. 2014).

Mais importante do que comparar um novo tratamento com o placebo em um estudo, é verificar a eficácia do novo tratamento em um contexto clínico com o tratamento padrão. Neste caso, o estudo será realizado pelo teste controlado ativo, porém a dificuldade deste teste é que não é possível realizar uma comparação entre a nova droga e o placebo, ficando sem referência e como consequência gerando um problema na sensibilidade do ensaio (NARDINI, C. 2014).

O quarto ponto que se justifica o estudo controlado por placebo é quando um tratamento já existe, porém não está disponível para a população devido a questões econômicas. Os pesquisadores podem desenvolver um medicamento que seja menos oneroso ou de fácil administração. Neste caso, pode se esperar que o novo tratamento seja menos eficiente que o já existente, sendo necessária a comparação com o placebo para avaliar a eficácia (MILLUM ,J; GRADY , C., 2013).

5.3 Tipos de Efeito Placebo

O efeito placebo envolve questões fisiológicas e/ou psicológicas a uma substância ou um procedimento inativo. Pesquisas mostraram que a analgesia por placebo depende do desejo pela diminuição da dor, podendo ser mediada por opiáceos endógenos (ANDREW L. GEERS, A.L. et al, 2010). Em locais específicos no cérebro são sintetizados peptídeos opioides endógenos, fazendo parte de uma função normal de rede moduladora da dor. Nos mesmos receptores dos opioides endógenos atuam drogas analgésicas opioides, como a morfina (HOFFMAN, G.A., et al., 2005).

O teste realizado com placebo envolve questões psicossociais que influenciam na resposta final do tratamento. Os principais mecanismos psicobiológicos que podem estar envolvidos, como a expectativa de benefício e condicionamento (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005; COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005). Os estudos relacionados com o efeito placebo ainda estão no começo, precisam ser melhor compreendidos, como por exemplo, os medicamentos opioides e não-opioides e a forma como afetam a analgesia do placebo (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005).

Estudos mostram que o efeito analgésico do placebo sofre influência sobre a expectativa do paciente. A influência do efeito placebo pode ser demonstrada em resultados neurofarmacológico, neurofisiológico e neuroimagem através de uma tomografia por emissão de pósitrons nos mecanismos (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005; COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005).

Outros estudos mostraram que o efeito analgésico é um equilíbrio entre opioides endógenos e colecistoquinina. A proglumida, antagonista da colecistoquinina (CCK), melhora o efeito da analgesia do placebo através da potencialização do opioide liberado com placebo (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005).

Evidências indicaram que a administração do placebo informando ao paciente tratado (estímulo condicionado) que seria um analgésico (estímulo incondicionado) exerceu influência na expectativa do resultado, sendo capaz de reduzir a dor. O efeito placebo em analgesia pode ser demonstrado em regiões específicas do corpo através de mecanismos não-opioides e do sistema opioide endógeno. Este último exerce uma maior influência do efeito placebo após a exposição de drogas opioides, demonstrado ao ser bloqueado pela naloxona. (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005). Estudos com placebo também mostraram que, em pacientes sem tratamento apresentaram especificidade e seletividade da analgesia através do bloqueio pela naloxona, porém não houve aumento da dor (HOFFMAN, G.A., *et al.*, 2005).

Estudos evidenciaram em pacientes com dor crônica que respondem ao placebo, a presença de endorfinas em maior concentração no líquidocefalorraquidiano do que em pacientes que não respondem ao tratamento com placebo (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005). As diferentes respostas do

efeito placebo dependem da alta variabilidade de cada indivíduo (BENEDETTI, F. *et al.*, 2011, PECIÑA, M. *et al.*, 2014). Também foi possível demonstrar a depressão do sistema respiratório, que é um efeito adverso característico de opioides, a diminuição da frequência cardíaca e a diminuição da resposta β -adrenérgica (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005). Foi observada de forma objetiva indireta as alterações na frequência respiratória destes pacientes (HOFFMAN, G.A., *et al.*, 2005). Estes efeitos adversos foram revertidos por Naloxona, o que indica a ação do efeito placebo no centro respiratório e no sistema cardiovascular (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005).

A naloxona é um antagonista não seletivo com maior afinidade pelos receptores μ do que pelos receptores δ e κ (BOHN, R.; BOHN, L.M., 2005). Foi o primeiro antagonista puro de opioides, com ação no bloqueio do efeito dos peptídeos opioides endógenos e fármacos semelhantes à morfina. Em situações de estresse ou inflamação causa hiperalgesia. É utilizada principalmente para tratar depressão respiratória causada por superdosagem de opioides (RANG & Dale, 2016).

Estudos realizados com drogas antagonistas e agonistas, foi possível a identificação de algumas regiões do cérebro. Saber a localização exata e o trajeto da ativação com placebo é fundamental para entender os efeitos de drogas em mecanismos de expectativa (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005).

Foi realizado um ensaio clínico em 12 pacientes com dor pós-operatório de toracoscopia e utilizou-se 0,2mg de Buprenorfina. Um grupo sabia o momento em que o medicamento iria ser administrado, denominando assim como grupo aberto, enquanto o outro não (pra este grupo, o medicamento foi administrado na hora desejada através da bomba de infusão controlada por um computador). No estudo observou-se a eficiência do medicamento, mas foi possível visualizar a melhora da dor mais rápida no grupo aberto, ou seja, esse melhora inicial é um efeito placebo. O mesmo estudo foi realizado com outros 10 pacientes em pós-timetomia com 300 mg de dipirona para o alívio da dor, sendo que um grupo recebeu a informação que a dor rapidamente diminuiria enquanto o outro grupo não sabia o momento a ser administrado (utilizou-se a bomba de infusão para administrar no momento certo). O grupo que sabia da administração do medicamento, grupo aberto, apresentou

melhora na dor, já o grupo que não sabia não obteve resposta, resultando em analgesia apenas pelo efeito placebo (COLLOCA,L.; BENEDETTI,L., 2005).

Em uma representação detalhada do cérebro utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET), foi possível analisar as regiões envolvidas após a administração de um placebo e de uma droga opioide. Puderam-se observar os eventos analgésicos (efeito farmacodinâmico) e mentais (evento psicossocial). Na fase de antecipação observou-se a ativação de uma rede de avaliação cognitiva. Nesta representação, foi possível observar um efeito analgésico do placebo através da diminuição de atividades no cérebro no momento da dor. As regiões que apresentaram efeitos do placebo são córtex pré-frontal anterior (aPFC), insula anterior (aINS), córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), córtex orbitofrontal (COF), substância cinzenta periaquedutal (PAG), córtex cingulado anterior rostral (CCAr), córtex pré-frontal medial rostral anterior (PFCmra), córtex parietal superior (SPC), Tálamo (Th)(COLLOCA,L.; BENEDETTI,L., 2005).

Com a indução do efeito placebo, foi ativado as regiões do córtex cingulado anterior (CCAr), o córtex orbitofrontal (COF) e a insula anterior (aINS). Houve também uma indução significativo entre o CCAr, ponte e medula, e entre o CCAr e a substância cinzenta periaquedutal (PAG). A região CCAr-PAG-ponte-medula descendente está envolvido no efeito analgésico induzido por placebo, região responsável pela modulação opioide da dor (do córtex ao tronco cerebral) (COLLOCA,L.; BENEDETTI,L., 2005). As regiões de ativação com o efeito placebo estão demonstrados na figura 2.

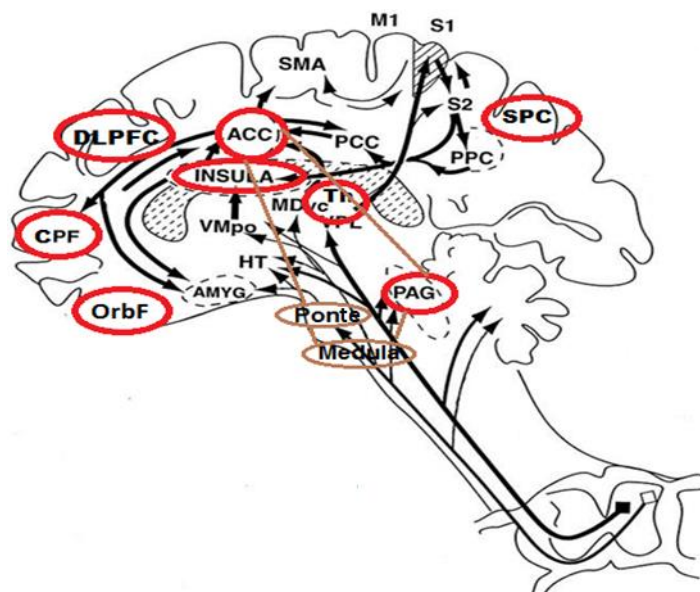


Figura 2 - Regiões que apresentaram efeitos do placebo

Fonte: <http://willcov.com/bio-consciousness/sidebar/Pain%20Neural%20Pathways.htm> – Adaptada

Outro estudo utilizou a ressonância magnética funcional de imagem para analisar as regiões do cérebro envolvidas em analgesia por placebo. Pôde-se observar com o tratamento induzido por placebo, a diminuição da atividade das regiões da dor, particularmente do tálamo, aINS e CCAr caudal, o que indica que placebos reduzem a transmissão nociceptiva no trajeto da dor pela estimulação da via descendente. Na fase de antecipação do placebo com resposta analgésica, houve uma ativação do córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC), COF, córtex pré-frontal rostral medial e anterior (rmPFC e aPFC), córtex parietal superior (SPC) e o PAG, indicando que uma rede de avaliação cognitiva é ativada imediatamente antes da resposta ao placebo. A atividade da PAG aumentada sugere que a liberação de opioides endógenos poderia ser ativada na fase de antecipação da resposta com placebo (COLLOCA, L.; BENEDETTI, L., 2005)

Para testar os efeitos da analgesia do placebo, foi realizado um estudo randomizado e duplo-cego com 60 indivíduos, divididos em cinco grupos, sendo que não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo e peso, e utilizou-se a técnica do torniquete para causar a dor. Com um esfigmomanômetro, inflou-se até uma pressão de 300 mmHg por quatro dias, sendo que o tempo para cada inflação foi de 2 segundos com um intervalo também de 2 segundos para descanso, acarretando uma dor isquêmica que se torna insuportável em aproximadamente 13 a

14 minutos. Exatamente 10 minutos antes da inflação do esfigmomanômetro, administrou-se nos grupos 2,3,4 e 5 a injeção de solução salina ou Cetorolaco. No primeiro grupo, utilizou-se a técnica do torniquete por quatro dias sem tratamento. O segundo grupo recebeu a solução salina no dia 2, com a informação que seria um analgésico potente. O terceiro grupo recebeu no segundo dia uma solução salina, porém foi informado que era uma droga que aumentaria a dor (hiperalgesia). Já o grupo 4 recebeu o cetorolaco nos dias 2 e 3 e no dia 4 recebeu uma solução salina, porém informando que seria o Cetorolaco. O Grupo 5 recebeu Cetorolaco nos dias 2 e 3, e recebeu no dia 4 uma solução salina, porém com a informação que receberiam uma droga que causaria hiperalgesia (BENEDETTI, F. *et al.* 2003).

Neste estudo foi possível constatar que a expectativa do tratamento induzida de forma verbal faz influência direta no tratamento. Quando foi administrado o placebo no dia 2, induzida pela sugestão verbal de analgesia, houve um aumento na tolerância à dor, já quando administrado o placebo com a sugestão de hiperalgesia (Nocebo) houve uma menor tolerabilidade à dor. Após o pré-condicionamento com Cetorolaco e administração do placebo do dia 2 com a sugestão verbal de diminuição da dor, observou-se um efeito analgésico maior do que sem o pré-condicionamento. Já quando realizado o pré-condicionamento no segundo dia, administrando o placebo com a sugestão de hiperalgesia com o Cetorolaco, observou-se que não houve efeito placebo (BENEDETTI, F. *et al.* 2003).

Foi realizado um estudo randomizado e duplo cego para avaliar a dor sustentada e prolongada com a administração ou não do placebo através de exames de imagem (PET). Selecionaram 14 voluntários, homens, entre 20 a 30 anos de idade, sem uso de medicamentos. Este estudo foi a primeira evidência direta da ativação de neurotransmissores na analgesia e inibidor do estresse (sistema opioide endógeno em receptores μ -opioides) e foi possível observar ativação de regiões cerebrais relacionadas à dor como: a área pregenual e subgenual do cíngulo anterior rostral (avaliado durante a infusão algésica para manter a dor no estudo), o córtex pré-frontal e insular dorsolateral (região observada para o efeito esperado do placebo – analgesia) e no núcleo accumbens. As regiões do córtex pré-frontal, cíngulo anterior pregenual e córtex insular aumentaram a neurotransmissão de opioides endógenos durante a administração de placebo (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

Regiões como cingulado, pré-frontais, temporais e insulares, tálamo, basal gânglios, amígdala, hipotálamo, tronco encefálico apresentam receptores μ -opioides, e os aumentos no fluxo sanguíneo dessas áreas são registrados após a administração exógena de agonistas dos receptores opioides μ (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

Os receptores μ -opioides são os principais responsáveis pela neurotransmissão envolvidos na dor. Nas áreas de Brodmann 24 e 25 do cingulado anterior pregenual e subgenérico observaram-se efeitos do placebo com a diminuição da intensidade da dor e dor sensorial. Esta é uma região envolvida também na saliência-recompensa, afetividade e regulação autonômica e neuroendócrina, sendo uma área com possíveis diferenças de efeitos placebo (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

Observou-se a ativação μ -opioides, induzida por placebo no córtex insular, área em que permanece ativada em estímulos dolorosos como a dor muscular (parte posterior), e na parte anterior que é responsável pelas qualidades afetivas de estímulos físicos e emocionais, observou-se valores significativos com a intensidade da dor e qualidades sensoriais da mesma (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

No núcleo accumbens verificou-se ativação da neurotransmissão μ -opioides e a correlação com a diminuição da dor e o humor negativo induzido pelo teste de dor. Como esta região oferece grande concentração de dopamina, apresentou resultados com estímulos dolorosos. Ao analisar a neurotransmissão opioide no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, notou-se uma ativação do receptor μ -opioides, mas diferente do que se esperava, não apresentou alterações psicofísicas na dor induzida por placebo (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

De uma forma geral, indivíduos saudáveis jovens quando submetidos a instruções nos ensaios clínicos, demonstram aumento de 10% da neuroativação induzida por placebo nos receptores μ do sistema opioide e com redução da pressão arterial durante este efeito. Na figura 3 é possível visualizar através da imagem por ressonância magnética (MRI), as regiões ativadas com o desafio de dor sustentada e os efeitos significativos do placebo (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

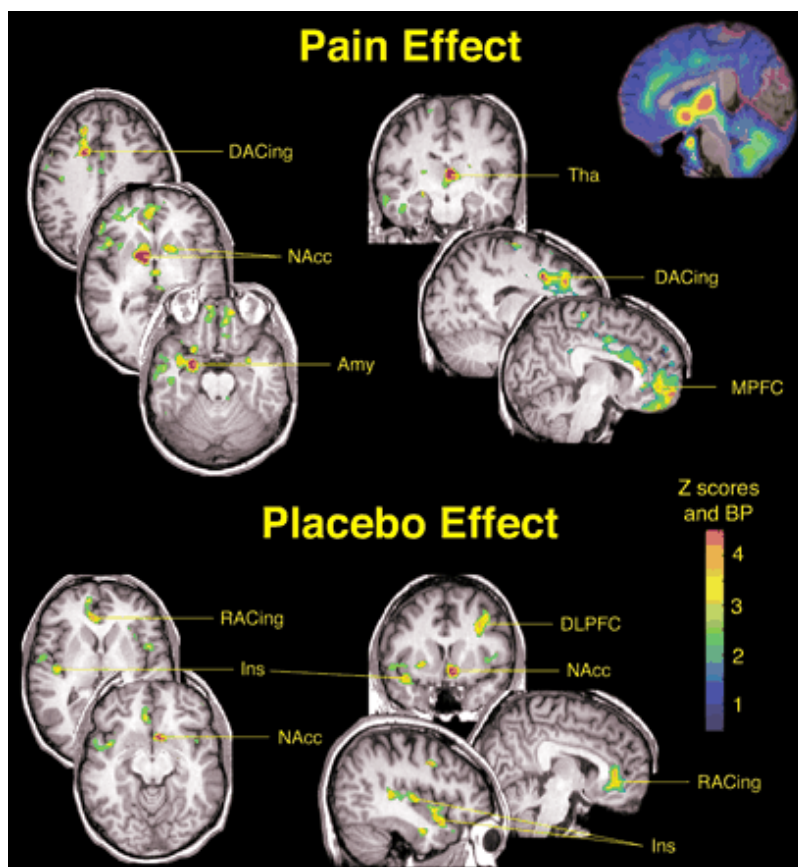


Figura 3 - Imagem por Ressonância Magnética da dor sustentada e com o efeito placebo

Fonte: ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005

A figura 2 está sinalizado o efeito da dor sustentada no sistema opioide, com ativação significativa nas regiões no córtex cingulado anterior dorsal (CCAd), córtex pré-frontal medial (MPFC), córtex insular (Ins), gânglios basais ventrais, bilateralmente (núcleo accubens – Nacc), tálamo medial (Tha), amígdala direita (Amy), córtex temporal subamigdalar esquerdo e substância cinzenta periaquedutal. Os efeitos significativos com o efeito placebo foram observados no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC), cingulado anterior rostral (RACing), esquerda NAcc e ínsula anterior direita (Uns). Observam-se no lado direito inferior da figura os escores z de significância estatística, por uma escala pseudocolor. Já no canto superior direito da figura está representado um mapa da distribuição do receptor μ opioide, com a mesma escala pseudocolor (ZUBIETA, J.K., *et al.* 2005).

Outro estudo realizado por ATLAS, L., Y., *et al* em 2010, verificou o efeito placebo por estimulação térmica para verificação da percepção da dor. Para isso, foram selecionados dezenove adultos saudáveis, destros, sem histórico de dor, distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Foi realizada uma estimulação térmica no

antebraço interno esquerdo dos indivíduos, com variações nas temperaturas de 41, 44 e 47 ° C, sendo que cada estímulo teve uma duração de 10 segundos com 1,5 segundos de aceleração e desaceleração e 7 segundos na temperatura alvo. Os participantes avaliaram a percepção de dor através de uma escala de 0 a 8, em que 0 seria para nenhuma sensação de dor, 1 para calor não doloroso, 2 dor baixa, 5 dor moderada e 8 dor máxima suportável.

Através da ressonância magnética funcional foi possível observar uma diminuição da dor pela a analgesia do placebo nas regiões da ínsula anterior, Córtex cingulado anterior dorsal (CCAd) e tálamo. Os resultados sugerem a influência dos efeitos baseados na sugestão na dor mostrando papéis moduladores do córtex cingulado anterior (CCA), córtex cingulado anterior pregenual rostral (CCApgr), DLPFC, córtex orbitofrontal (OFC) e Córtex pré-frontal ventrolateral (VLPFC). Sendo que as regiões do DLPFC esquerdo e VLPFC direito podem estar ligadas a expectativas conscientes, já na região do córtex cingulado anterior pregenual (CCApgr) mostrou efeitos negativos de sugestão, pois apresentou aumento da atividade com sugestões de menor dor (ATLAS, L., Y., *et al.* 2010).

As respostas antecipadas no córtex orbitofrontal medial e no estriado ventral direito foram mediados por efeitos de sugestões na região da ínsula anterior esquerda, tálamo direito e córtex cingulado anterior dorsal rostral (CCAdr). Este estudo sugere que o placebo exerce influência da manipulação tanto da sugestão quanto da resposta do cerebral, mas ainda necessita de mais evidências para concluir quais regiões do cérebro estão diretamente ligadas, uma vez que não foi possível diferenciar processos conscientes e inconscientes (ATLAS, L., Y., *et al.* 2010).

Estudos recentes também indicam que o sistema endocanabinoide (eCB) apresenta analgesia do efeito placebo quando o sistema opioide não está envolvido (BENEDETTI, F. *et al.*, 2011; PECIÑA, M. *et al.*, 2014). Foi demonstrado em modelos animais através da remoção genética dos receptores μ -opioides (MORs) ou CBR1, localizados no controle nociceptivo cerebral, que os sistemas endocanabinoides e opioides atuam de forma sinérgica. Para este estudo foram analisados os receptores endocanabinoides CB₁ e CB₂, e os ligantes endógenos N-

arachidonoiletanolamina (anandamida, AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) (PECIÑA, M. *et al.*, 2014).

Os receptores eCB estão presentes em grandes quantidades nos gânglios basais como no estriado, com função fundamental na resposta ao placebo, bem como os neurotransmissores endógenos opioides como a dopamina e colecistoquinina (BENEDETTI, F. *et al.*, 2011). Sendo que a colecistoquinina é responsável por antagonizar o efeito analgésico do placebo induzido por opioides (FORSBERG, J. T. *et al.*, 2018).

Em modelos animais observou-se um sinergismo entre $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) com a morfina, devido à diminuição da nocicepção térmica. Com a substituição de $\Delta 9$ -THC por AEA combinado com o inibidor da amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) URB597, potencializou a via antinociceptiva e foi revertida no receptor μ -opiode. Também notou-se respostas sinérgicas do sistema exo ou endocanabinoide com os opioides nos tecidos e trajetos fisiológicos na dor, recompensa e regulação do humor (PECIÑA, M. *et al.*, 2014).

Os endocanabinoides são rapidamente sintetizados pelos neurônios devido à despolarização e influxo de Ca^{2+} . Posteriormente são removidos na fenda sináptica e ocorre degradação pela FAAH, (principal enzima que degrada eCBs). No experimento, os animais que apresentam deficiência de FAAH têm maiores concentrações de AEA no estado estacionário, o que indica que FAAH regula o eCB. Já em seres humanos há um polimorfismo do gene FAAH, C385A (rs324420), que codifica uma substituição Pro129Thr *missense* (sentido errado), sendo que o alelo Thr129 diminui a atividade de FAAH e assim eleva os níveis de eCB (PECIÑA, M. *et al.*, 2014).

Para verificar os eCBs na regulação da dor e analgesia do placebo, foi realizado um estudo avaliando a variação genética da Pro129Thr de *FAAH*, com 42 indivíduos saudáveis sendo que 23 tinham ao menos um alelo Thr129 e 19 foram homozigotos para o alelo Pro129. Utilizou-se o exame de neuroimagem PET e radiotratores seletivos dos receptores μ -opioides e $D_{2/3}$ para rastrear os efeitos da função endocanabinoide na resposta à dor com placebo. Os voluntários homozigotos responderam melhor a analgesia do placebo e maior indução por opioides pelos receptores μ -opiode, observado nas áreas envolvidas na analgesia

por placebo do córtex pré-frontal, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal dorsal e ventromedial, o córtex orbitofrontal lateral e medial, o giro frontal inferior, o córtex cingulado anterior dorsal, rostral e subgênero, o anterior e o posterior insula e hipocampo e giro para-hipocampal. Também mostrou ativação do sistema em áreas associadas à aprendizagem e memória, no núcleo acumbens, região mamilar, o putâmen dorsal e ventral e o tálamo anterior e posterior. Porém não houve melhora na neurotransmissão por indução dopaminérgica dos receptores D₂ e D₃ que já eram conhecidas em efeito placebo. Portanto, os portadores de *FAAH* Thr129, apesar de apresentarem maiores concentrações de eCB, obtiveram menores respostas psicofísicas e menor ativação μ -opioide com a administração do placebo se comparado com os homozigotos Pro129 / Pro129(PECIÑA, M. *et al.*, 2014).

Estudos realizados por BENEDETTI, F. *et al* em 2011, demonstram que o Rimonabant, antagonista do receptor canabinoide 1 (CBR1), não apresentou efeito com o placebo quando induzido por opioides, mas quando pré-condicionado com medicamento não opioide bloqueou completamente a analgesia. Foram selecionados para o estudo indivíduos saudáveis que receberam um desafio de dor com a técnica do torniquete administrado juntamente com Rimonabant. Esse estudo mostrou que com a ação do Rimonabant, quanto maior a quantidade de morfina induzida, maior era a resposta ao placebo. Já quanto maior a quantidade de Cetorolaco, menor efeito placebo. Quando a analgesia induzida por placebo foi pré-condicionada com uma droga opioide como, por exemplo, a naloxona, há uma ação bloqueando os receptores. Quando pré-condicionado com medicamentos não opioides, como as drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), apresentaram efeito placebo que foram insensíveis à naloxona (BENEDETTI, F. *et al.*, 2011). Em 2014 estudo realizado por PECIÑA, M. *et al.* mostrou que o Rimonabant bloqueou a analgesia de placebo condicionada com Cetorolaco, o que pode indicar que os AINEs são capazes de desempenhar funções importantes no sistema endocanabinoide (BENEDETTI, F. *et al.*, 2011).

5.4 Mecanismo de ação do sistema opioide e canabinoide

Os receptores opioides pertencem a três classes principais mu (μ), delta (δ), e kappa (κ), sendo o receptor mu o principal alvo de medicamentos analgésicos opioides. Esses receptores são acoplados a proteína G (GPCRs), já os efetores celulares são principalmente através de proteínas Gi/Go. Os mecanismos de ação podem ser por dessensibilização do receptor, internalização, ressensibilização e regulação negativa (*down-regulation*). Os elementos reguladores do receptor incluem GPCR quinases (GRKs) e β -arrestina (BOHN,R.; BOHN,L.M., 2005; CORBETT,A.D. *et al.*, 2005).

Com a estimulação agonista da proteína G ocorre a fosforilação do receptor por GRKs e leva ao recrutamento de β -arrestina, que irá dessensibilizar os receptores e facilitar a internalização de receptores inativados que posteriormente serão desacoplados do receptor e da proteína G (BOHN,R.; BOHN,L.M., 2005; CORBETT,A.D. *et al.*, 2005).

Os opioides inibem a liberação de glutamato, GABA e glicina em todo o SNC. Os receptores opioides podem inibir diretamente a liberação de neurotransmissores por diferentes mecanismos. A ação principal dos opioides no sistema nervoso é inibitória, mas em várias regiões importantes para analgesia suprespinal como a substância cinzenta periaquetudal (PAG) ou euforia/recompensa, área tegmental ventral (ATV), os opioides são excitatórios. As excitações induzidas por opioides são devido a uma desinibição, contudo há uma aparente excitação do neurônio decorrente à inibição da liberação de neurotransmissores inibitórios (GABA) (BOHN,R.; BOHN,L.M., 2005).

Os receptores opioides acoplados à proteína Gi/Go inibem a adenililciclase, diminuindo o AMPc intracelular. Nos neurônios aferentes primários, o AMPc modula canais de cátions ativados por hiperpolarização. Com a diminuição de AMPc há inibição de Ca^{2+} intracelular, reduzindo a atividade de marcapasso, diminuindo a taxa potencial de disparo e diminuindo o fluxo de informação nociceptiva para o SNC. A figura 4 ilustra este mecanismo (BOHN,R.; BOHN,L.M., 2005).

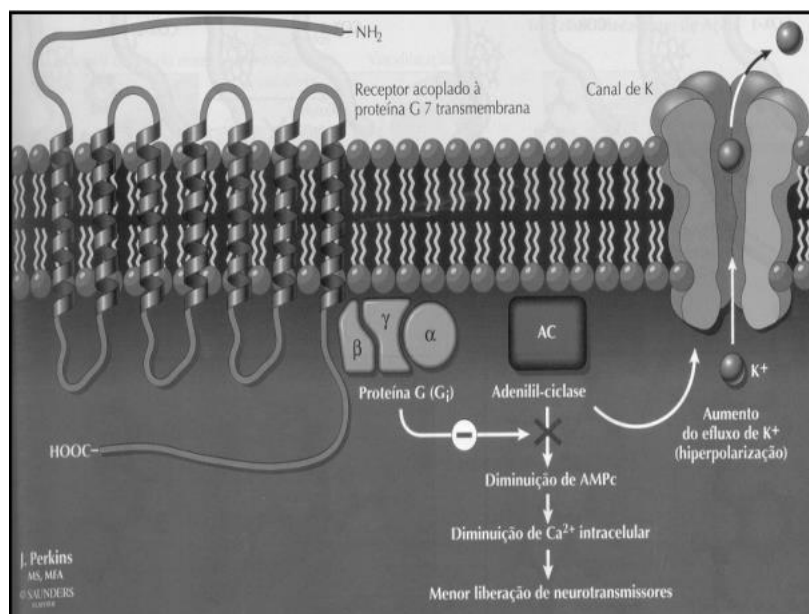


Figura 4 - Mecanismo de ação do Receptor μ-opioide

Fonte: <http://www.ufjf.br/farmacologia/files/2012/11/opioides-2013.pdf>

Estes receptores circulam para a membrana plasmática a partir de compartimentos intracelulares. Os receptores δ e κ apresentam evidências da localização predominante em compartimentos intracelulares. O mecanismo decorrente da dessensibilização de receptores μ e δ , ativados por agonistas na membrana plasmática, são fosforilados por receptores de proteína G (GRKs), facilitando a ligação de β -arrestina. Posteriormente, os receptores ligados à β -arrestina sofrem internalização dependente de dinamização em endossomas iniciais. Os receptores δ são levados preferencialmente para os lisossomos e regulados de maneira descendente, já os receptores μ são levados para os endossomas, onde ocorrerá uma desfosforilação e reciclagem, sendo ressensibilizados na membrana plasmática. Este mecanismo está ilustrado na figura 5 (BOHN,R.; BOHN,L.M., 2005; RIVERO, G. *et al.*, 2012).

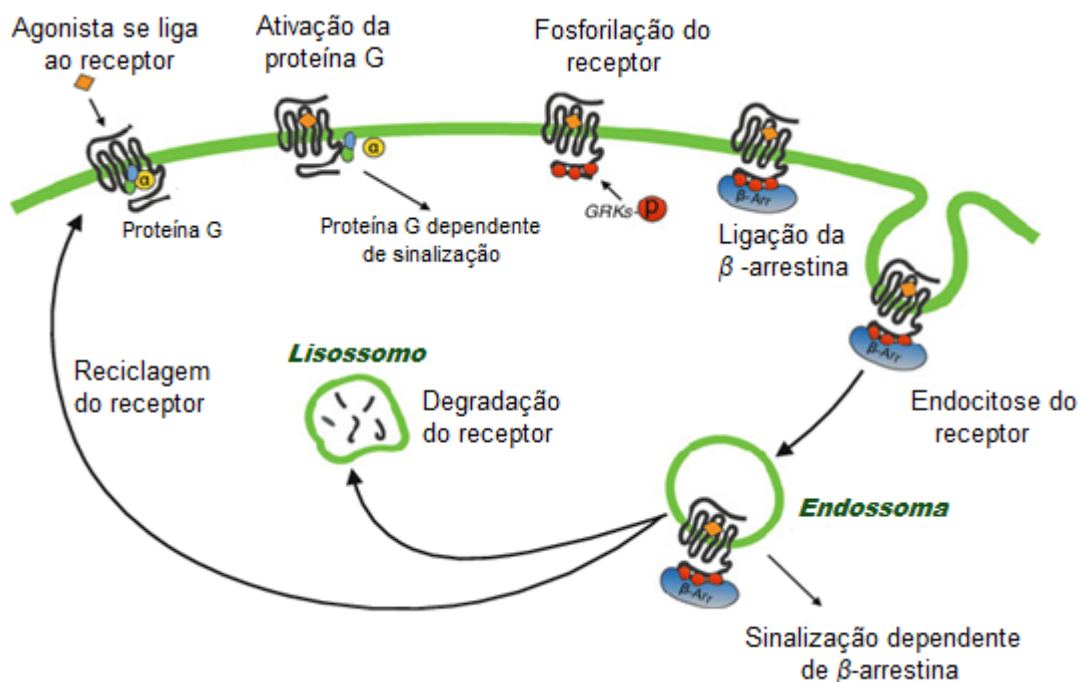


Figura 5 - Mecanismo de β-arrestina: Efeitos adversos de fármacos opioides

Fonte: https://www.researchgate.net/figure/301802425_Fig-5-Signaling-through-m-opioid-receptor-differs-between-agonists-Agonist-binding-activates

Na década de 70, os pesquisadores Hans Kosterlitz e John Hughes, mostraram a função principal dos receptores opioides através da existência de opioides endógenos no cérebro que cumprem uma função fisiológica. Posteriormente descobriram as encefalinas, e β -endorfina, sendo que as endorfinas apresentam uma maior afinidade para o receptor μ . Foram demonstrados que os opioides inibem a liberação neurotransmissores no SNC por diferentes mecanismos, podendo atuar nos quatro tipos de receptores opioides. Os receptores μ localizados em interneurônios GABAérgicos pré-sinápticos na medula rostroventral provocam desinibição e maior saída neuronal, enquanto a ativação de receptores pós-sinápticos ORL inibem a saída neuronal. Ou seja, agonistas dos receptores μ induzem analgesia e os agonistas dos receptores de ORL diminuem a analgesia por opioides (CORBETT, A.F. *et al.*, 2005).

O receptor ORL-1 foi identificado após a clonagem dos receptores opioides, é acoplado à proteína G e apresenta uma semelhança estrutural de 65% com relação aos outros receptores opioides. A ativação deste receptor pelo ligante endógeno Nociceptina / órfão-FQ resulta em acoplamento à proteína G alfa (i) e com

transdução de sinal semelhante à dos receptores opioides (FIORAVANTI, B., VANDERAH, T.W., 2008).

Já o mecanismo envolvido no sistema endocanabinoide é semelhante ao do sistema opioide. Os receptores canabinoides CB₁ (mais abundante no SNC) e CB₂ são acoplados à proteína G com subtipo G_{i/o}. Sendo assim, irão inibir a atividade da adenililciclase e ativar a proteína quinase ativada por mitógenos (MAP), também irão inibir os canais para cálcio voltagem dependente e o receptor CB₁ irá modular a atividade de canais para potássio. A administração simultânea de agonistas de CB₁R e MOR (opioides e canabinoides) decorrem de uma interação direta, resultando em um melhor efeito analgésico. Os receptores μ e CB₁ estão localizados nos neurônios de forma simultânea, sendo que esses receptores podem formar heterodímeros funcionais e utilizam o mesmo conjunto de proteínas G. Estudos *in vitro* demonstraram que a atividade de CB₁R regula negativamente a função de MOR (SEELY, K.A., *et al.*, 2012).

Esse efeito sinérgico entre os receptores opioides e endocanabinoides pode ser relevante tanto para prevenir uma tolerância ou dependência de opioides quanto em uma terapia medicamentosa, pois ao serem administrados juntos podem alcançar um melhor nível de analgesia (SEELY, K.A., *et al.*, 2012).

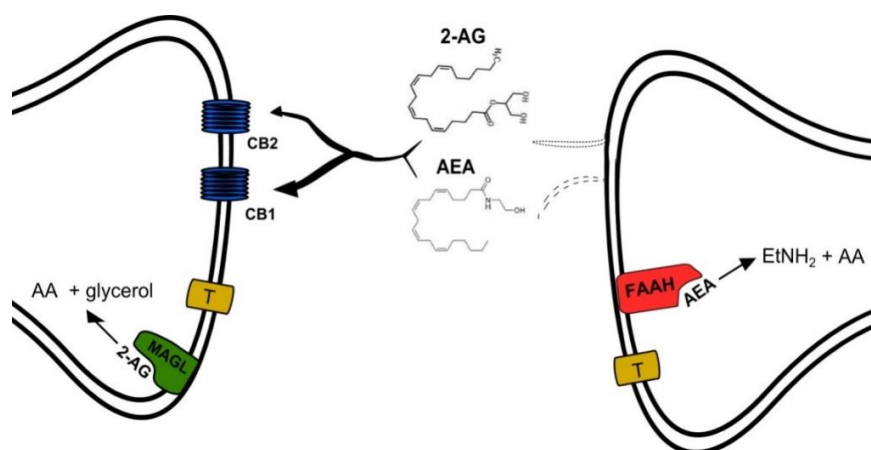


Figura 6 - Sistema Endocanabinoide

Fonte: Moreira et al. (2012) Neuroscience 204:186-192

Os eCB são rapidamente sintetizados pelos neurônios pós-sinápticos devido a despolarização e influxo de Ca²⁺. Os receptores CB₁ estão localizados

principalmente na membrana pré-sináptica, sendo que a ativação destes receptores leva à uma diminuição da transmissão sináptica, desta forma, os eCB atuam como mensageiros retrógrados dos terminais pós-sináptico para os receptores CB₁ localizados na membrana pré-sináptica, levando à inibição da liberação de neurotransmissores. Os eCB são internalizados por mecanismos ainda desconhecidos, sendo que existem duas possibilidades, a primeira em que os eCB atravessam a membrana devido à um gradiente de concentração de forma passiva, e a outra possibilidade é de que pode existir um transportador de proteínas. Após a entrada nos neurônios, os eCB são catabolizados por enzimas diferentes, a Anandamida sofre hidrólise pela amida de hidrolase ácido graxo (FAAH) levando à formação de ácido araquidônico e etanolamida, já o 2-araquidonilglicerol (2-AG) é hidrolisado principalmente pela monoacilglicerol lipase, localizada no neurônio pré-sináptico. Os endocanabinoides são sintetizados após a despolarização da membrana pós-sináptica ou pela ativação de receptores metabotrópicos, e a sinalização é encerrada após a hidrólise dos eCB. Representado na figura 6 (MOREIRA, *et al.* 2012) .

6- CONCLUSÃO

O efeito placebo está presente nos ensaios clínicos das terapias medicamentosas, sendo capaz de influenciar na expectativa do resultado pela indução verbal do efeito analgésico do placebo. É possível observar regiões no cérebro que podem estar envolvidas na analgesia do placebo pela estimulação do sistema opioide, e do sistema endocanabinoide, porém outros mecanismos também podem estar envolvidos que ainda não foram estudados, devido à falta de experimentos para a sua exata identificação.

Como perspectiva futura para pesquisas com placebos, vê-se a necessidade de desenvolvimento de equipamentos mais sofisticados, com exames de imagens que identifiquem os receptores envolvidos e ainda não estudados nos mecanismos de ação do placebo. Do mesmo modo, a importância também de desenvolver técnicas que esclareçam melhor os estudos clínicos que envolvem a neurociência, juntamente com a psicologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREW L. GEERS. **Dispositional Optimism Predicts Placebo Analgesia.** Journal Pain. v.11, n. 11, p. 1165-1171. 2010.

ATLAS, L.,Y., *et al.* **Brain Mediators of Predictive Cue Effects on Perceived Pain.** Journal of Neuroscience.v. 29, n. 30, p. 12964-12977. 2010.

BENEDETTI, F. *et al.* **Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses.** Journal of Neuroscience.v.23, n. 10, p. 4315-4323. 2003.

BENEDETTI, F. *et al.* **Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors .** Nature Medicine.v.17, n. 10, p.1228-1230. 2011.

BOHN, R.; BOHN, L.M. **Mu Opioid Receptor Regulation And Opiate Responsiveness.** Kirsten M..The AAPS Journal. v. 7, n.3. 2005.

BROWN, P.J; BOULAY, L.J. **Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain.** A focus on osteoarthritis of the knee. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. n. 5, v. 6, p.291-304. 2013.

COLLOCA, L. , BENEDETTI, F. **Placebos and painkillers: is mind as real as matter?** Nature Reviews Neuroscience.v.6, n. 7. p. 545-52. 2005.

CORBETT, A.D. *et al.* **75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail.** British Journal of Pharmacology. v.147, n.1,p. 153-162. 2006.

FINNISS, D.G., *et al.* **Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances.** Lancet, v.375, n.9715.p.686-695. 2010.

FIORAVANTI, B., VANDERAH, T.W. **The ORL-1 receptor system: are there opportunities for antagonists in pain therapy?** Current Topics in Medicinal Chemistry.V.8, n.16, p. 1442-51. 2008.

FORSBERG, J.T. *et al.* **The influence of Catechol-O-Methyltransferase Val158Met on fear of pain and placebo analgesia** Abbreviated title: **COMT Val158Met, fear of pain and placebo analgesia**. *Pain*. v. 159, n. 1, p.168-174. 2018.

GUPTAE U., VERMA. **Placebo in clinical trials**. *Perspect Clin Res*.v.4, n.1, p.49-52, 2013.

HOFFMAN, G.A., *et al.* **Pain and the Placebo What We Have Learned**. *Perspectives in Biology and Medicine*. v. 48, n. 2, p.: 248-265. 2005.

KHALID, S., TUBBS, R.S. **Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain**. *Cureus*. n. 9, v.10, p.1754. 2017.

KERR, C. E., *etal.* **William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos**. *JR Soc Med*, v.101, n.4, 2008.

MILLUM, J.; GRADY , C.**The ethics of placebo-controlled trials: Methodological justifications**. *Contemporary Clinical Trials*.v.36, n.2, p. 510-514. 2013.

MOREIRA, F.A., *et al.* **Cannabinoid type 1 receptors and transient receptor potential vanilloid type 1 channels in fear and anxiety-two sides of one coin?** *Neuroscience*. v. 204, p.186-192. 2012.

NARDINI, C. **The ethics of clinical trials**.*Ecancermedicalscience*. v. 8, n,387, 2014.

PARENTE, *et al.* **What is the value of placebo in clinical research?**.*Femina*, v.39, n. 4, Rio de Janeiro, 2011.

PECIÑA, M., *et al.* **FAAH selectively influences placebo effects**. *Mol Psychiatry*.v.19, n.3, p.385-391. 2014.

RANG & Dale. **Farmacologia**. 8. Ed. Rio de Janiro: Elsevier, 2016. p.509-529.

RIVERO, G., *et al.* **Endomorphin-2: A Biased Agonist at the μ -Opioid Receptor.** *Molecular Pharmacology*. v. 82, n. 2, p. 178-188.2012.

SEELY, K.A., *et al.* **AM-251 e Rimonabant atuam como antagonistas diretos em receptores mu-opioides: implicações para estudos de interação com opioides / canabinoides.** *Neuropharmacology*. v.63, n.5, p.: 905–915. 2012.

TEIXEIRA, M.Z. **Psiconeurofisiologic bases of the placebo-nocebo phenomenon: scientific evidences that value the humanization of the doctor-patient relationship.** *Rev. Assoc. Med. Bras.* v.55, n.1, São Paulo, 2009.

TOBALDINI, G. *et al.* **Pain Inhibits Pain: an Ascending-Descending Pain Modulation Pathway Linking Mesolimbic and Classical Descending Mechanisms.** *Molecular Neurobiology*. n. 56, p.1000–1013. 2018.

WAGER, T.D.; ATLAS, L.Y. **The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health.** *Neuroscience*. v. 16, 2015.

ZHOU, H., *et al.* **Inhibition of the Prefrontal Projection to the Nucleus Accumbens Enhances Pain Sensitivity and Affect.** *Front Cellular Neurosciense*. n. 240, v.12. 2018.

ZUBIETA, J.K., *et al.* **Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors.** *Journal of Neuroscience*.v.25, n.34, p.7754-7762. 2005.