

Bolsa Bial 58/98

Relatório de actividades 2002-2003

Neste documento, dou conta dos resultados obtidos da prossecução das actividades desenvolvidas no âmbito do programa de actividades, tal como remodelado em 2002.

Como dei conhecimento a propósito da justificação da remodelação das actividades, a Dr^a Ana Macedo abandonou o trabalho neste projecto e, como ela era o principal recurso humano no mesmo, o bom ritmo das actividades ressentiu-se significativamente. No entanto, em relação às actividades programadas obtivemos os seguintes resultados:

Tarefa 1- Descrição: Condução da revisão sistemática e meta-análise de todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo publicados na literatura, de acordo com a metodologia estabelecida pela Cochrane Collaboration.

Os objectivos deste estudo visam determinar a dimensão do efeito placebo e os seus limites [intervalo de confiança] em ensaios clínicos conduzidos na doença de Parkinson. Pretende-se ainda caracterizar a influência da gravidade da doença à entrada, do tempo de acompanhamento, o tipo de variáveis primárias e o tipo de cuidados de saúde (avaliados de forma indirecta pela localização geográfica dos centros onde os ensaios foram conduzidos – USA, Europa Ocidental, Europa de Leste e Japão – e pela sua localização temporal – recentes (últimos 5 anos) e antigos (1970-1975)).

Tarefa 1- Resultados: Este trabalho foi concluído e o manuscrito a submeter para publicação está em fase final de preparação. Pedimos a colaboração do Prof. Christopher Goetz, da Universidade de Chicago, que está a desenvolver um projecto semelhante usando uma metodologia diferente, e os seus comentários foram recebidos recentemente. Um resumo alargado do mesmo foi submetido para apresentação na conferência Bial 2004. No entanto, as necessidades de formatação

para apresentação em computador obrigou à posterior redução do referido resumo, e foi esta forma que foi tornada pública.

Tarefa 2- Descrição: O nosso grupo está envolvido num projecto de fundo que visa avaliar a capacidade de desenhos N=1 contribuírem de forma consistente para informar sobre a eficácia de medicamentos a utilizar no contexto da doença de Parkinson. Estes desenhos pressupõem múltiplos cruzamentos entre fármaco activo e placebo. A análise da variabilidade *inter* períodos placebo pode permitir compreender a variabilidade da dimensão do efeito placebo *intra* individual. Pretendemos assim, por meta-análise dos períodos de placebo em vários ensaios N=1, determinar a variabilidade do efeito placebo.

Tarefa 2- Resultados: o trabalho experimental foi concluído em 2003. Vai agora proceder-se à análise dos resultados, quer na perspectiva original do estudo, quer na perspectiva de compreender a variabilidade do efeito placebo.

Tarefa 3- Descrição: Estudo experimental da dimensão do efeito placebo na doença de Parkinson: avaliação da contribuição da integridade dos sistemas dopaminérgicos centrais na dimensão do efeito placebo num paradigma de dor experimental.

Se o efeito de placebo está dependente da integridade dos mecanismos dopaminérgicos centrais, é de admitir que, voluntários saudáveis colocados num paradigma experimental, para avaliação do efeito placebo sobre a resposta dolorosa a um estímulo, terão uma resposta ao placebo de magnitude superior à que será obtida em doentes parkinsónicos.

Para testar esta hipótese, propomos seleccionar três grupos de indivíduos: doentes com doença de Parkinson idiopática numa fase inicial da mesma, não medicados com medicamentos antiparkinsónicos; doentes com doença de Parkinson idiopática numa fase moderada a avançada da mesma, que não tomaram medicação nas 12

horas prévias ao estudo experimental e um grupo controlo emparelhado para a idade, nível cultural e estatuto sócio-económico.

O paradigma experimental será o já descrito no plano de trabalhos original. Numa situação padronizada, estabelece-se o limiar tolerável de dor através do uso de versão modificada do anestesioméetro de Von Frey (neste o estímulo doloroso é induzido pelo calor gerado por uma fonte laser). O limiar de dor é a variável primária do estudo. Espera-se que, na presença de um analgésico de comprovada eficácia, esse limiar aumente de forma comparável nos 3 grupos em estudo. Na presença de um placebo espera-se que esse limiar aumente de forma diferencial se a hipótese de trabalho estiver correcta: nos doentes parkinsónicos esse aumento deve ser inferior à dos voluntários saudáveis e nos doentes parkinsónicos com doença avançada esse aumento deverá ainda ser inferior ao dos doentes em fase inicial.

Na ausência de dados que nos permitam calcular a amostra de forma precisa, propomos realizar o estudo com 12 sujeitos por grupo e analisar preliminarmente esses resultados, que permitirão decidir sobre correcções a introduzir na dimensão da amostra.

Tarefa 3- Resultados: Esta tarefa só poderá ser iniciada em 2004, dado ter que ser executada no período de atendimento do serviço de Neurologia e, devido à existência de vários estudos a decorrer simultaneamente, não foi possível enquadrar esta actividade. No planeamento do ano de 2004, esta foi incluída e, por isso, estamos optimistas que a poderemos concretizar.

Bolsa de investigação Bial 58/98

Relatório de actividades 2001

Descrição

Para o ano de 2001 estava programado o início do estudo em voluntários saudáveis referente ao paradigma 3 do programa de actividades: "Importância do reforço positivo e/ou negativo na resposta ao placebo: Estudo na dor". Para tanto era necessário obter a aprovação da comissão de ética da Faculdade de Medicina de Lisboa. Esta aprovação foi concedida no início de 2001. A calibração do estímulo doloroso a utilizar nestes estudos e que, de acordo com o protocolo, seria induzido por um estímulo térmico produzido por laser (aparelho adquirido no final de 2000) foi o passo seguinte. Foram utilizados 5 voluntários para a calibração num pequeno estudo piloto prévio ao estudo programado. No mesmo processo de preparação da execução do protocolo experimental verificou-se a operacionalidade do aparelho de registo dos potenciais cutâneos sensitivos. Como se detectou uma deficiência técnica no registo de dados foi necessário proceder-se a sua reparação.

No final do primeiro trimestre a Dr.^a Ana Macedo que era responsável pela execução da parte experimental deste projecto cuja essência constituía a seu programa de doutoramento comunicou-me que, por razões pessoais, iria abandonar este mesmo programa de doutoramento e consequentemente o actual projecto. Tive oportunidade de comunicar esta situação à Fundação Bial no final de 2001 quando se tornou patente que a Dr.^a Ana Macedo não iria reconsiderar a sua decisão.

Quando fui confrontada com esta decisão que obviamente implicou a suspensão dos trabalhos que descrevi acima. Aconselhei primeiro a Dr.^a Ana Macedo a reconsiderar porque entendi que a sua atitude lhe seria prejudicial a médio prazo e, depois, insisti que publicasse as revisões sistemáticas/meta-análise relativas ao efeito placebo na doença de Parkinson e na Lombalgia antes de abandonar o meu grupo uma vez que esse trabalho estava concluído e a propriedade intelectual do mesmo era colectiva.

Pareceu-me, inicialmente, que essas publicações seriam concretizadas. A revisão sistemática do efeito placebo em ensaios aleatorizados e controlados na Lombalgia cujos resultados preliminares tinham sido apresentados em 2000 foi concluída e apresentada na forma de poster na reunião do Drug

Handwritten signature and initials, possibly 'AS' and 'B', with a small '1' below.

Information Association em Denver, Julho de 2001, onde foi galardoada com o 3º prémio do "melhor poster". O manuscrito para publicação foi preparado sob minha directa supervisão e concluído. No entanto ficou na posse da Dr.ª Ana Macedo que tanto quanto tenho conhecimento não o fez seguir.

Resultados 2001

Publicações

1. Macedo A, **Sampaio C**. Efeito placebo. Rev Port Cardiol. 2001 Mar;20(3):313-9. [in extenso]
2. Macedo A, Silva C, **Sampaio C**. "Importance in Measuring Placebo Effect on Low Back Pain Clinical Trials", Journal Drug Information Association 2001.[resumo].

Prémios

3º prémio do melhor poster DIA congress, Denver, 2001

Conclusões

O ano de 2001 teve uma baixa produtividade e os objectivos de concretização só foram parcialmente concluídos por razões de organização interna da equipa que ficaram expressas acima. Tendo em conta as vicissitudes julgo que o nível de concretização embora baixo pode ser considerado aceitável. Lamento no entanto que a oportunidade de publicar trabalho que está concluído tenha sido desperdiçada.

A importância do estudo do efeito placebo enquanto objecto de investigação científica não deve ser posta em causa pela baixa concretização do corrente projecto. Pelo contrário o crescimento do número de publicações sobre este tópico e a importância das mesmas (veja-se por exemplo o livro recentemente publicado pelo BMJ publishing group) fortalecem o interesse da proposta de trabalho que fizemos neste projecto.

Assim sendo proponho a reconversão do projecto de acordo com documento anexo. Neste consideram-se algumas modificações conceptuais nos paradigmas experimentais propostos à luz de dados entretanto publicados. Propomo-nos também refazer algum do trabalho concretizado que não conseguimos reconstruir

Lisboa 2 de Julho de 2002



Prof.ª Doutora Cristina Sampaio

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES ANO 2000

O projecto intitulado **Efeito Placebo – mecanismos influenciadores** – iniciou-se em Janeiro de 1999, tendo sido planeada a execução de vários paradigmas experimentais, simultanea mas desfasadamente.

Assim, descreve-se:

A) Paradigmas experimentais em evolução

A.1) O protocolo de estudo referente ao paradigma 4 – Importância da experiência prévia: Estudo da apomorfina versus placebo em doentes com Doença de Parkinson – teve início em Setembro de 1999, tendo-se obtido uma versão definitiva em Dezembro 1999. A revisão do protocolo e o contacto com fornecedores de apomorfina decorreu durante o primeiro trimestre de 2000. O caderno de recolha de dados para o referido estudo foi elaborado em Maio de 2000. Após uma revisão final, e disponibilização de toda a documentação necessária, o protocolo e respectiva documentação foram submetidos para análise e aprovação à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa, em Novembro de 2000.

Prevê-se iniciar o estudo assim que a Comissão de Ética, acima referida, se pronuncie.

A.2) O paradigma 3 – Importância do reforço positivo e/ou negativo na resposta ao placebo: Estudo na dor. – foi sujeito a uma profunda reflexão o que condicionou algumas alterações à abordagem inicialmente proposta. Deste

modo, pareceu-nos importante subdividir este paradigma em três estudos experimentais, utilizando o mesmo tipo de metodologia de análise. Assim, procedeu-se ao desenvolvimento de três protocolos distintos: Importância do reforço (positivo e negativo) na resposta ao placebo, tal como inicialmente previsto; Importância da capacidade de atenção na resposta ao placebo e Importância do desenho do estudo e do consentimento informado na resposta ao placebo.

Os dois primeiros protocolos foram iniciados e concluídos em 2000, encontrando-se actualmente em fase de revisão. Prevê-se a sua submissão à Comissão de Ética no primeiro trimestre de 2001. O protocolo referente ao terceiro estudo deverá estar concluído em Janeiro de 2001, sendo apresentado logo que esteja concluído.

Procedeu-se à aquisição do anestesímetro de von Frey, modelo 301. Este aparelho encontra-se em fase de testes e calibração, em voluntários, para que possa ser utilizado nos estudos do paradigma 3.

B) Revisões Sistemáticas

B.1) Efeito Placebo nas Lombalgias - Relativamente ao paradigma 2, iniciado em Março de 1999, completou-se o estudo relativo às lombalgias e efeito placebo

B.2) Efeito placebo na Hipertensão - Realizou-se uma pesquisa sistemática na Medline, Embase e Cochrane Library, com vista à selecção de artigos

originais sobre hipertensão, que tivessem sido desenhados utilizando um braço comparador com placebo.

A selecção e obtenção dos artigos encontrados decorreu entre Dezembro de 1999 e Setembro de 2000.

Desta pesquisa foram seleccionados um total de 154 artigos. Os artigos foram requisitados, tendo até ao momento sido analisados 84 (a totalidade de artigos recebidos até ao momento). Após leitura procedeu-se à classificação dos mesmos de acordo com os valores de tensão arterial, basal e após placebo e basal e após fármaco activo, e ainda relativamente às características metodológicas dos ensaios.

Em Abril de 2000, no Simpósio Aquém e Além do Cérebro, da Fundação Bial, foi apresentado um póster sobre efeito placebo, que incluiu resultados da análise dos artigos sobre Doença de Parkinson e Lombalgia, “Magnitude do Efeito Placebo – estudo na Doença de Parkinson e na Lombalgia”.

C) Base de Dados e actualização bibliografica sobre Efeito Placebo

Durante o ano de 2000 continuou-se a pesquisa sistemática de bibliografia referente a este tema, já iniciada no início de 1999. Esta pesquisa sistemática incluiu a utilização de estratégias de pesquisa informática e pesquisa manual a partir de referências de artigos relevantes. Deste modo foi possível manter actualizada a bibliografia disponível sobre “efeito placebo”.

No segundo semestre de 2000 foi concebida uma base de dados, em Access, especificamente desenhada para ser utilizada como base de referências bibliográficas deste Projecto. Esta base, além dos campos de referência de cada publicação prevê um campo de comentários, que permite a elaboração de uma

ficha de leitura resumida. A informação disponível está ainda a ser introduzida na referida base de dados.

Desenvolvimento e discussão de um modelo teórico de actuação do placebo. Discussão sobre a importância da capacidade de atenção/ concentração na obtenção do efeito placebo.

No âmbito geral do tema elaborou-se um artigo sobre placebo e ensaios clínicos.

Em Janeiro de 2000 foi apresentada uma comunicação oral sobre o tema Efeito Placebo, "Efeito Placebo – da prática clínica aos ensaios clínicos", num curso promovido pela Associação dos Médicos de Clínica Geral, que teve lugar em Janeiro 2000, em Peniche.

SUMÁRIO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS

Actualização da pesquisa bibliográfica sistemática referente ao enquadramento teórico do tema – Efeito Placebo;

Desenvolvimento de um modelo teórico sobre a acção de placebo;

Revisão sistemática da literatura referente a efeito placebo e Hipertensão;

Revisão e submissão à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa do Protocolo para o estudo -Importância da experiência prévia no efeito placebo - Estudo da apomorfina versus placebo em doentes com Doença de Parkinson.

Elaboração do caderno de recolha de dados para o estudo acima referido.

Elaboração do protocolo para o estudo - Efeito placebo na dor em diferentes situações experimentais – importância do reforço

Elaboração do protocolo para o estudo - Efeito placebo na dor em diferentes situações experimentais – importância da capacidade de atenção/ concentração.

TRABALHOS APRESENTADOS OU EM FASE FINAL DE PREPARAÇÃO

Macedo, A. "Efeito Placebo – da prática clínica aos ensaios clínicos", Curso da Associação dos Médicos de Clínica Geral, Peniche, Janeiro 2000;(comunicação oral);

Macedo, A., Nunes, S., Ferreira, JJ., Sampaio, C. "Magnitude do Efeito Placebo – estudo na Doença de Parkinson e na Lombalgia", Simpósio Aquém e Além Cérebro, Fundação Bial, Porto, Abril 2000;

Macedo, A., Sampaio, C. "Influência da Efeito Placebo no Planeamento e Análise de Ensaio Clínicos", Rev Port. Cardiologia (in Press);

Macedo, A., Nunes, S., Ferreira, JJ., Sampaio, C. "Magnitude of Placebo Effect in Low Back Pain Clinical Trials", (em preparação);

Macedo, A., Nunes, S., Ferreira, JJ., Sampaio, C. "Placebo Effect Parkinson Disease Clinical Trials", (em preparação);

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES ANO 1999

O projecto intitulado Efeito Placebo – mecanismos influenciadores – iniciou-se em Janeiro de 1999.

Nos 3 primeiros meses do ano de 1999, procedeu-se à pesquisa sistemática de bibliografia referente a este tema. Esta pesquisa sistemática incluiu a utilização de estratégias de pesquisa informática e pesquisa manual a partir de referências de artigos relevantes.

A pesquisa desenvolvida visou seleccionar, de um modo restrito, trabalhos efectuados explicitamente sobre efeito placebo. Com esta metodologia foi possível, nesta primeira fase, seleccionar cerca de uma centena de estudos.

Após leitura sistemática, com aplicação de uma grelha de leitura prédefinida, de toda a bibliografia identificada, elaborou-se um documento que servirá de apoio ao enquadramento teórico deste projecto.

Nesta fase incluiu-se ainda a selecção e leitura de alguns livros.

Elaborou-se um artigo em língua Portuguesa, que deverá ser submetido para publicação brevemente.

Em Março de 1999 teve inicio o primeiro dos três estudos que constituem o paradigma 2.

Realizou-se uma pesquisa sistemática na Medline, Embase e Cochrane Library, com vista à selecção de artigos originais em doença de Parkinson que tivessem sido desenhados utilizando um braço comparador com placebo.

A selecção e obtenção dos artigos encontrados decorreu entre Março e Maio de 1999.

Desta pesquisa foram seleccionados um total de 244 artigos. Após leitura e classificação dos mesmos, realizaram-se dois estudos com vista à caracterização da resposta ao placebo na Doença de Parkinson.

O primeiro destes estudos visava a quantificação da taxa de respondedores ao placebo, e incluiu 44 ensaios clínicos. O segundo estudo efectuado procurou caracterizar a melhoria sintomática obtida após toma de placebo. Este estudo incluiu 184 ensaios clínicos.

Este estudo foi concluído em Junho de 1999, tendo sido apresentado numa conferência – “Looking for an Evidence Based Placebo Effect on Parkinson Disease”, no DIA Workshop on: DIA Clinical Development Workshop: CNS (Central Nervous Systems) – European Issues within Global Development Challenges, Londres, 11 Junho;

Foi apresentado sob a forma de poster no Congresso Internacional de Doença de Parkinson, em Julho 1999, Vancouver, Canadá – Macedo, A. Nunes, S, Costa, J. Ferreira, JJ, Sampaio, C. – “Clinical Trials Design Influence Placebo Effect Magnitude: Analysis of a Cohort of Parkinson’s Disease Trials”.

Em Junho de 1999 iniciou-se o segundo estudo incluído no paradigma 2. Este estudo segue a mesma metodologia que o anterior mas refere-se a ensaios publicados sobre lombalgia.

A pesquisa e recolha dos artigos seleccionados decorreu entre Julho e Outubro de 1999. Este estudo incluiu um total de 65 ensaios clínicos originais, e 22 artigos de revisão, que serviram de apoio ao desenho teórico deste estudo.

Este estudo ainda não foi apresentado, encontra-se em fase de preparação um artigo em língua Inglesa.

O terceiro estudo do paradigma 3 teve o seu início em Dezembro de 1999, tendo-se iniciado a pesquisa de artigos com grupo placebo sobre hipertensão essencial.

Por razões logisticas decidiu-se iniciar o trabalho experimental pelo paradigma definido no plano de actividades pelo numero 4.

Iniciou-se o paradigma 4 – Importância da experiência prévia: Estudo da apomorfina versus placebo em doentes com Doença de Parkinson.

O protocolo para este estudo teve início em Setembro de 1999, tendo-se obtido uma versão definitiva em Dezembro 1999.

Nesta fase o referido protocolo aguarda apreciação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

O paradigma 3 – Importância do reforço positivo e/ou negativo na resposta ao placebo: Estudo na dor. – teve o seu início limitado pelo atraso na aquisição do anesthesiometro de von Frey, que se encontra ecomendado mas ainda nao foi entregue. O desenho do protocolo para este estudo deverá ter inicio em Janeiro de 2000, prevendo-se o inicio da parte experimental em Agosto do mesmo ano.

SUMÁRIO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS

- Pesquisa bibliográfica sistemática referente ao enquadramento teórico do tema – Efeito Placebo;
- Revisão sistemática da literatura referente a efeito placebo e Doença de Parkinson;
- Revisão sistemática da literatura referente a efeito placebo e lombalgia;
- Início da pesquisa de artigos com grupo placebo na hipertensão essencial;
- Elaboração do Protocolo para o estudo -Importância da experiência prévia no efeito placebo - Estudo da apomorfina versus placebo em doentes com Doença de Parkinson.

TRABALHOS APRESENTADOS OU EM FASE FINAL DE PREPARAÇÃO

- Artigo sobre o Efeito Placebo, em língua Portuguesa, (para publicação);
- Conferência – “Looking for an Evidence Based Placebo Effect on Parkinson Disease”, no DIA Workshop on: DIA Clinical Development Workshop: CNS (Central Nervous Systems) – European Issues within Global Development Challenges, Londres, 11 Junho;
- Poster– Macedo, A. Nunes, S, Costa, J. Ferreira, JJ, Sampaio, C. – “Clinical Trials Design Influence Placebo Effect Magnitude: Analysis of a Cohort of

Parkinson's Disease Trials"; Congresso Internacional de Doença de Parkinson, em Julho 1999, Vancouver, Canadá;

- "Efeito placebo na Doença de Parkinson" (artigo em língua inglesa, para publicação);
- Preparação um artigo em língua Inglesa sobre a magnitude do efeito placebo na lombalgia;



Dr^a Ana Macedo



Professora Doutora Cristina Sampaio