

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Flávia Monteiro Pagani
Rayssa Ariadne Santos da Silva

**EFEITO PLACEBO-NOCEBO: UMA ABORDAGEM SOBRE MECANISMOS
PSICOFISIOLÓGICOS**

São Paulo
2019

Flávia Monteiro Pagani
Rayssa Ariadne Santos da Silva

**EFEITO PLACEBO-NOCEBO: UMA ABORDAGEM SOBRE MECANISMOS
PSICOFISIOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dr^a Beatriz Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Pagani, Flávia Monteiro

Efeito placebo-nocebo: uma abordagem sobre mecanismos psicofisiológicos / Flávia Monteiro Pagani, Rayssa Ariadne Santos da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.
78 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Depressão 2. Doença de Parkinson 3. Dor crônica 4. Efeito nocebo
5. Efeito placebo 6. Fenômenos fisiológicos do sistema nervoso I. Silva,
Rayssa Ariadne Santos da II. Xylaras, Beatriz Duarte Palma III. Centro
Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.8

Flávia Monteiro Pagani
Rayssa Ariadne Santos da Silva

**EFEITO PLACEBO-NOCEBO: UMA ABORDAGEM SOBRE
MECANISMOS PSICOFISIOLÓGICOS**

São Paulo, 19 de Novembro de 2019

Professor Orientador – Prof^a Dr^a Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor Examinador – Prof. Dr. André Luiz de Moura

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de deixar nossos profundos agradecimentos aos nossos familiares Sergio Ricardo Pagani, Ana Maria Pagani, Júlia Monteiro Pagani, Marilene Maria dos Santos, Gizernandes Lopes da Silva, Cirléa Paulichi, Anderson dos Santos, Anne Larissa Vieira, Aslland Fabricio Vieira e Marcus Vinicius Moreira, por todo o apoio e confiança durante esses 4 anos, por sempre acreditarem no nosso potencial mesmo quando nem nós mesmas acreditávamos e por nos ter dado a oportunidade de cursar Biomedicina com conforto e tranquilidade, sem vocês não estaríamos concluindo essa etapa de nossas vidas.

Agradecemos também nossos amigos, os que conquistamos durante a faculdade e também os de fora dela, por todo o amparo e empatia nos momentos mais difíceis, pelas risadas, pelas horas de estudo intenso que compartilhamos, sem vocês a experiência da universidade não seria a mesma. Um agradecimento especial para Priscila Paiva Nagatomo, Gabriela Cruz Pereira e Thifany Silva, que foram fundamentais nessa formação.

Agradecemos ao Centro Universitário São Camilo e seus docentes por possibilitar nossa graduação através de todos os conhecimentos compartilhados e pela oportunidade de estágios excelentes.

Não poderíamos deixar de agradecer nossa querida orientadora Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras por nos auxiliar no desenvolvimento deste trabalho e por responder todas as nossas mensagens nos horários mais diversos. Nos lembraremos de você sempre com muito carinho.

Agradecemos também a Deus por todas as bênçãos que nos foram dadas.

RESUMO

O placebo é utilizado corriqueiramente em Ensaio Clínicos Randomizados, a fim de auxiliar na aprovação de novos métodos de tratamento, e em alguns casos uma resposta positiva induzida pelo placebo é comumente observada. Este trabalho, por meio de uma revisão bibliográfica, visa esclarecer porquê essa resposta acontece, em que condições ela acontece e quais são as vias fisiológicas que ela ativa. Além disso, pretende explicar como uma resposta negativa frente a um placebo (efeito nocebo) acontece. Ademais, foi realizada uma análise histórica do placebo e sua resposta, para que seja possível entender sua origem e importância no meio científico. Foi visto que, para que estes efeitos ocorram, é necessário um pré-condicionamento do paciente (como sugestão verbal, observação social e experiências anteriores), uma relação entre o profissional da saúde e o paciente (boa ou ruim) e que o paciente possua expectativas positivas ou negativas sobre o tratamento que o está sendo dado, só assim poderá ser observada a resposta placebo ou nocebo. Existem também fatores que influenciam na intensidade dessa resposta, que são: fatores genéticos, sexo e gênero (tanto do paciente como do profissional da saúde) e personalidade, no entanto, ainda existe muita divergência de resultados sobre os dois últimos fatores, que precisam ser mais aprofundados. Estudos sobre a resposta placebo/nocebo possuem como tema mais abordado a analgesia, todavia, pesquisas crescentes estão sendo realizadas tendo como tema a Doença de Parkinson (DP) e a depressão maior. As vias neuronais envolvidas na resposta placebo são o sistema opióide, que tem seus efeitos bloqueados pela naloxona, e não-opióide, que tem seus efeitos bloqueados pelo rimonabanto, e o sistema dopaminérgico, enquanto na resposta nocebo a via que é principalmente ativada é a colecistocinina-érgica (CCK-érgica), que tem seus efeitos bloqueados pela proglumida. É importante ressaltar que, por mais que haja uma resposta significativa nestes cenários, o placebo não substitui o tratamento farmacológico ativo, até por que há uma grande parcela da população que não responde ao placebo, e a parcela que responde muitas vezes não alcança o resultado ideal comparado com a substância ativa.

Palavras-chave: Placebos. Efeito Placebo. Fenômenos Fisiológicos do Sistema Nervoso. Neurologia. Neurotransmissores. Feedback Psicofisiológico. Artigo Histórico. Efeito Nocebo. Doença de Parkinson. Dor Crônica. Depressão.

ABSTRACT

Placebo is commonly used in randomized controlled trials to assist in the approval of new treatment methods, and in these cases a placebo-induced positive response is usually observed. This work, through a literature review, aims to clarify why this response happens, under what conditions it happens and what are the physiological pathways that are activated. In addition, it intends to explain how a negative response to a placebo (nocebo effect) happens. In addition, a historical analysis of the placebo and its response was performed, so that its origin and importance in the scientific environment can be understood. It has been seen that for these effects to occur, a preconditioning of the patient (such as verbal suggestion, social observation and previous experiences), a relationship between the doctor and the patient (good or bad) is necessary and the patient has to have a positive or negative expectations about the treatment being given, only then can the placebo or nocebo response be observed. There are also factors that influence the intensity of this response, which are: genetic factors, gender (both patient and health professional) and personality, however, there is still much divergence of results on the last two factors, which need to be deeply investigated. Studies on the placebo/nocebo response have analgesia as their main theme; however, increasing research is being conducted on Parkinson's disease (PD) and major depression. The neuronal pathways involved in the placebo response are the opioid system, which has its effects blocked by Naloxone, and non-opioid, which has its effects blocked by Rimonabant, and the dopaminergic system, while in the nocebo response the CCK-ergic pathway that is mainly activated, which has its effects blocked by Proglumide. Although there is a significant response in these scenarios, is important to say that placebo is not a substitute for active pharmacological treatment, because there is a large portion of the population not responding to placebo, and the respondent often fails to achieve the ideal result comparing to the active substance.

Keywords: Placebos. Placebo Effect. Nervous System Physiological Phenomena. Neurology. Neurotransmitter Agents. Biofeedback. Historical Article. Nocebo Effect. Parkinson Disease. Chronic Pain. Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismos que ocorrem quando se é administrado um placebo e que levam a melhora do quadro clínico.....	29
Figura 2 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.....	30
Figura 3 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.....	34
Figura 4 - Comparação dos efeitos analgésicos de opióides (morfina, tramadol, buprenorfina) e não-opióides (cetorolaco, metamizol) em injeções intravenosas ocultas versus abertas em pacientes com dor pós-operatória.	35
Figura 5 - Interferência entre efeitos placebo/expectativa e ação do medicamento. .	36
Figura 6 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.....	37
Figura 7 - Contribuições do contexto psicossocial em torno do paciente (ou componente placebo de uma determinada terapia) para a resposta geral.	41
Figura 8 - Alterações do rCBF induzidas por placebo durante o discurso público na amígdala esquerda e direita.	49
Figura 9 - Alterações do rCBF induzidas por placebo durante um discurso em público na amígdala esquerda e direita em subgrupos genéticos.	50
Figura 10 - Diferenças no EEGQ nos respondedores e não respondedores a medicação antidepressiva ou a placebo nas semanas 2, 4 e 8.	55
Figura 11 - Mudanças no metabolismo da glicose regional em 8 pacientes depressivos que responderam ou a fluoxetina ou placebo durante 6 semanas.	56
Figura 12 - Concordância anatômica das alterações no metabolismo regional da glicose em oito pacientes deprimidos que responderam a fluoxetina ou placebo durante 6 semanas.....	57

Figura 13 - Principais mecanismos neurobiológicos da resposta placebo que foram identificados em uma variedade de condições.....	58
Figura 14 - Efeitos do placebo na ativação da neurotransmissão mediada por receptores μ -opióides.....	59
Figura 15 - Eventos que podem ocorrer no cérebro após a administração de placebo.	61
Figura 16 - Mecanismo da hiperalgesia pelo efeito nocebo.	66

LISTA DE SIGLA

2-AG - 2-araquidonoil glicerol

5-HT - Serotonina

5-HTTLPR – Transportador de Serotonina

AAC – Córtex Cingulado Anterior

AEA - N-araquidonoil etanolamina

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

ASN – Asparagina

ASP – Ácido Aspártico

CCK - Colecistocinina

COMT - catecol-O-metiltransferase

CB1 – Receptor Canabinóide 1

CB2 – Receptor Canabinóide 2

DA - Dopamina

DP – Doença de Parkinson

DPLFC – Cortex Pré-Frontal Dorsolateral

EEGC – Eletroencefalografia Quantitativa

Ecb - Endocanabinóide

ECR – Ensaios Clínicos Randomizados

FAAH - Hidrolase das Amidas de Ácidos Graxo

FDA – Food and Drug Administration

GH – Hormônio do crescimento (somatotrofina)

HPA – Hipotálamo-Hipófise-adrenal

Ins - Insula anterior direita

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

MAO-A – Monoamina Oxidase A

MET- Metionina

NACc – Núcleo Accumbens

NIH - National Institutes of Health

NST – Núcleo Subtalâmico

OPRM1 – Receptor Mu Opióide

PFC – Cortex Pré-Frontal

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

PNS – Polimorfismo de Nucleotídeo Simples

rCBF – Fluxo Sanguíneo Cerebral Regional

RNMf – Ressonância Magnética Funcional

RP – Respondedores ao Placebo

SCP – Substância Cinzenta Periaquedutal

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TAS – Transtorno de Ansiedade Social

TDM – Transtorno Depressivo Maior

THP2 - triptofano hidroxilase-2

UPDRS – Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson

VAL - Valina

SUMÁRIO

2. OBJETIVO.....	15
3. JUSTIFICATIVA	16
4. MÉTODOS	17
5. DESENVOLVIMENTO	18
5.1 Histórico	18
5.2 Placebo	28
5.2.1. Fatores ambientais e psicossociais	28
5.2.1.1 Condicionamento e outros processos de aprendizagem.....	29
5.2.1.2 Expectativa sobre o tratamento	33
5.2.1.3 Relação Profissional da saúde-Paciente	40
5.2.2 Fatores que influenciam na magnitude da resposta placebo.....	43
5.2.2.1 Sexo e gênero	43
5.2.2.2 Fatores genéticos	44
5.2.2.3 Personalidade.....	51
5.2.3 Fatores testados	52
5.3 Fisiológico	58
5.3.1 Placebo.....	58
5.3.1.1 Sistema opióide e não opióide.....	58
5.3.1.2 Sistema Dopaminérgico.....	62
5.3.2 Nocebo	65
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1. INTRODUÇÃO

A obtenção de resultados positivos ou negativos a partir da administração de uma substância sem princípios farmacológicos ativos é chamada de efeito placebo-nocebo (respectivamente). A palavra placebo vem do latim *placeo*, *placere* e significa agradar, fazer bem. Em parte dos casos esse é o efeito presente em pacientes que fazem o uso do placebo: uma resposta positiva seguida de melhora do estado clínico. Porém, em casos onde o paciente se encontra pessimista ou com falta de credibilidade no tratamento, o efeito placebo passa a ter uma resposta negativa, chamada de efeito nocebo, que vem do latim *nocere*, que significa provocar dano, caracterizado pela presença de efeitos colaterais desagradáveis (SOARES, 2002; PEREIRA; FARNESE, 2004).

O efeito placebo é observado (mesmo que inconscientemente) desde o século XIV, tendo sua definição alterada diversas vezes. Atualmente, seu uso é principalmente conhecido na área da saúde por estar envolvido na pesquisa clínica, sendo uma ferramenta essencial no auxílio da validação da efetividade de novos fármacos e terapias permitindo a conclusão de novas hipóteses terapêuticas. Neste caso a pesquisa é dividida em grupo teste (grupo de pessoas que irão receber o fármaco a ser testado) e grupo controle (grupo de pessoas que irão receber um medicamento já consagrado ou o placebo). No caso do uso do placebo em grupos controle, é comum observar uma porcentagem significativa de pacientes que obtiveram resultados semelhantes aos resultados do grupo teste quando este é positivo, este cenário já é esperado por ser recorrente, mas nunca explicado pelos pesquisadores em cada caso isolado (ROCHA; COELHO, 2003).

Acredita-se que quando o paciente recebe o placebo e é levado a acreditar que aquilo trará benefícios ou alívio de algum sintoma, a calma e confiança que ele sente sobre aquilo desencadeia diversos mecanismos fisiológicos que levam, por exemplo, a liberação de neurotransmissores envolvidos no processo de alívio da dor, ativação de mecanismos envolvidos à reversão da hipertensão arterial e até ativação de mecanismos relacionados à melhora de pacientes alcoólatras (BENEDETTI et al., 2007; PEREIRA; FARNESE, 2004).

O processo fisiológico por trás do efeito placebo-nocebo está sendo extensamente estudado nos últimos anos para explicar essa forte correlação entre o

psicológico e o fisiológico. Estudos recentes mostram principalmente os mecanismos presentes por trás de doenças como Parkinson, depressão maior e dor crônica, doenças que serão abordadas neste trabalho (LA FUENTE-FERNÁNDEZ; SCHULZER; STOESSL, 2004; TEIXEIRA, 2008; LEUCHTER et al., 2002).

2. OBJETIVOS

Realizar uma abordagem histórica a fim de compreender o princípio do conceito placebo-nocebo, entender como fatores ambientais e psicossociais (como expectativa e condicionamento) estão envolvidos no desenvolvimento dessas respostas e também quais são os fatores que influenciam na sua magnitude, bem como compreender os mecanismos fisiológicos e neurotransmissores envolvidos quando um estímulo placebo é dado, e por fim, aborda especialmente a Doença de Parkinson, a depressão e a dor crônica, condições onde o efeito placebo é mais estudado.

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de ter sido reconhecido há muito tempo, o mecanismo de ação do efeito placebo-nocebo é uma curiosidade recente entre cientistas ao redor do mundo, sendo assim, de uns anos para cá muitos estudos estão sendo realizados para se entender por completo os seus efeitos no corpo humano e como sua resposta sofre influência desde a via de administração do placebo (ou do medicamento em si) até a relação médico-paciente.

Sabendo disso, é importante entendermos o contexto histórico por trás deste tema e o poder da influência que palavras ou ações podem ter na eficácia de um tratamento, como também o reflexo das expectativas positivas e negativas sobre os mecanismos envolvidos no processo de cura.

4. MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido por meio de revisão bibliográfica, realizada através da leitura de artigos científicos acessados nas bases de dado *PubMed* e *Google Acadêmico*, na Revista Eletrônica *Scielo* e na biblioteca eletrônica BIREME, publicados entre 1962 e 2019 nos idiomas inglês, português e espanhol. As palavras-chave utilizadas foram: Placebos. Efeito Placebo. Fenômenos Fisiológicos do Sistema Nervoso. Neurologia. Neurotransmissores. *Feedback* Psicofisiológico. Artigo Histórico. Efeito Nocebo. Doença de Parkinson. Dor Crônica. Depressão.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 Histórico

A palavra placebo é muito utilizada no universo científico atualmente e mesmo que com o decorrer dos anos tenha apresentado diversas definições como: “um medicamento que não age diretamente por mecanismos conhecidos no corpo mas que talvez funcione pela mente” (1996) ou “uma intervenção a qual se acredita não ter um efeito específico na condição em questão” (1994), atualmente é possível definir o efeito placebo como “o efeito positivo vindo de um tratamento inerte” (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

A primeira vez que este termo foi mencionado foi por volta do século XIV, onde no Salmo 116, a frase *Placebo Domino in Regione Vivorum* foi traduzida do latim para “eu devo agradecer o Senhor na terra dos vivos”. Esta frase comumente iniciava o discurso de profissionais que eram contratados para discursar em funerais, levando a palavra “placebo” a ter conotação depreciativa. Mesmo assim, se pararmos para observar, o termo teria, desde então, parte do significado que tem até hoje: o desejo de agradecer outra pessoa. Até meados do século XVIII o efeito placebo que conhecemos hoje era traduzido como resposta a ações divinas (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003; CRAEN et al., 1999; CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Se formos levar em consideração que até o começo do século XX grande parte dos tratamentos utilizados para as mais diversas enfermidades não tinha sua eficácia comprovada, vale dizer que, até este momento, a história da medicina é a história do placebo (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

A sangria é um bom exemplo de tratamento que começou a ser usado antes de 1500 a.C e se perpetuou por 2.500 anos, apesar de seus óbvios efeitos negativos (hipovolemia, anemia e óbito). Como todas as intervenções médicas da época, a sangria gerava uma grande resposta placebo, particularmente se médicos e pacientes fossem convencidos de seus benefícios. Essa confiança no método fazia com que pacientes com doenças leves e auto limitantes experienciassem melhoras sintomáticas (ERNST, 2008). Em 1827, somente alguns anos antes da sangria ser submetida a uma pesquisa minuciosa, a França ainda estava importando 33 milhões de sanguessugas para cobrir a demanda local e apesar de ter sua efetividade

questionada frequentemente, a prática da sangria não cessou até o início do século XIX. Como prova temos o caso de George Washington, cuja gripe e tonsilite foram tratadas com três protocolos de sangria, o que resultou em sua morte (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Os egípcios foram os primeiros a registrar seus meios de tratamento usando termos médicos e realizando a transcrição de seus procedimentos curativos, que foram registrados no papiro Ebers, escrito por volta de 1.500 a.C. Este papiro continha cerca de 840 prescrições, sendo que 90% delas não possuíam valor médico e os outros 10% eram questionáveis (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Em paralelo aos egípcios, a medicina chinesa também ganhava força. Sua história lista quase 5.000 variedades de tratamentos que são utilizados até hoje como métodos alternativos, como a acupuntura, mesmo que essa e outras metodologias não possuam sua eficácia totalmente comprovada e seus efeitos sobre o corpo não sejam completamente esclarecidos, sendo considerados nesse ponto de vista, placebos (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Galeno (130-200 d.C.), famoso médico de gladiadores no período romano, criou uma farmacopeia com 812 diferentes tratamentos registrados que abrangiam desde misturas feitas de plantas até mágica e feitiçaria. Em seus trabalhos também era possível encontrar referências que apontam seu conhecimento sobre a importância das expectativas do paciente no efeito terapêutico final, o que incluía a confiança do paciente no médico e no próprio tratamento. Suas abordagens foram referência em tratamento por 1.500 anos e só desapareceram no século XIX graças às novas técnicas mais atuais desenvolvidas por pesquisadores (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Durante a epidemia mais letal que afetou a Toscana em 1622, Antonio Durazzini, médico da época, reportou aos seus superiores em Florença que, durante seu trabalho, ele percebeu que ricos eram menos imunes à doença do que os camponeses pobres, isso porque os camponeses não tinham como pagar seu tratamento com sangria e, aqueles que tinham, possuíam maior taxa de mortalidade, o que mostra que os camponeses não eram mais imunes, mas sim que a sangria era responsável pelo aumento das mortes entre os ricos. (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012)

Outra prática placebo comumente utilizada durante o século XVII e totalmente diferente da sangria, era o chamado “toque real”, que foi muito praticado na Grécia, Roma, França e pelas monarquias inglesas. O Rei Charles II, rei da Inglaterra, Escócia e Irlanda entre 1660 e 1685, praticou muito o “toque real” durante seu reinado. Há registros de que o rei tratou, por toque, mais de 100.000 pessoas. Richard Wiseman, médico do rei, foi quem testemunhou as curas e percebeu que durante o reinado do rei a taxa de pessoas que morreram por escrófula (manifestação linfática da tuberculose) foi maior quando comparada aos anos anteriores. Como a escrófula é uma doença que pode ser auto-limitante, as pessoas tocadas que obtinham melhora do quadro acreditavam que o toque tinha real poder de cura, fazendo com que a crença nessa conduta aumentasse. Esta prática foi usada até o final do século XVIII e na França, até o século XIX, porém com o avanço da ciência e o ceticismo social sobre ideias sobrenaturais e a monarquia, a convicção no método caiu (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

No século XVIII foi criado um comitê pela Academia Real de Medicina em Paris, que ficou encarregado de investigar a efetividade de tratamentos de veracidade suspeita e se tornou o primeiro grupo a tentar separar efeitos específicos (de um tratamento) do efeito placebo. O primeiro tratamento investigado foi o mesmerismo, criado pelo médico alemão Franz Anton Mesmer, que se tratava do uso de magnetismo animal e hipnotismo no tratamento de doenças. Após reportar que o mesmerismo não existiria sem a imaginação dos pacientes, o comitê acabou rejeitando a proposta de Mesmer, o que se tornou o primeiro ensaio placebo-controlado (não intencional) (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

A palavra “placebo” apareceu pela primeira vez fora do contexto religioso em um dicionário médico publicado ainda no século XVIII. Citado pelo médico William Cullen, o termo virou sinônimo de “tratar e agradar aqueles que não podem ser curados com o que se acredita ser o tratamento apropriado”, mas foi só no começo do século XIX que foi realmente documentada. Em 1811 no dicionário *Lexicon-Medicum*, Robert Hooper definiu a palavra placebo como “um substantivo dado a qualquer medicamento criado mais para agradar do que beneficiar o paciente”, e foi nesse século que se começou a estudar anatomia patológica e fisiologia com mais afinco, ao mesmo tempo em que iniciaram as primeiras pesquisas na farmacologia moderna (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Embora as descrições terapêuticas do século XIX mostrassem que os médicos sabiam sobre o que se tratava efeito placebo e o usavam explicitamente, as opiniões ainda eram controversas. Muitos clínicos diziam que "em meados da idade média, os médicos duvidavam da eficácia do placebo", ao mesmo tempo, Richard Cabot, da Escola de Medicina de Harvard também escreveu: "eu fui ensinado como (acredito que) todo médico é ensinado a como usar placebo, pílula de pão, água subcutânea e outros métodos, que agem nos sintomas do paciente através da sua mente" (CRAEN et al., 1999).

Thomas Jefferson, em uma carta escrita para Caspar Wistar, relatou que um dos médicos mais bem sucedidos que já conheceu, o assegurou que usava mais pílulas de pão, gotas de água colorida e pós de cinzas de noqueira do que todos os outros medicamentos juntos, e isso ele chamou de fraude piedosa, já que tinha mais a intenção de ajudar do que de prejudicar o paciente (CRAEN et al., 1999).

Apenas alguns médicos consideravam a pílula de pão uma ameaça à integridade da medicina e a maioria dos códigos éticos da época a consideravam uma "mentira necessária". Uma grande variedade de pílulas de açúcar de cores diferentes eram rotineiramente usadas pelos pacientes. No entanto, se pensava que os placebos tinham apenas a função de trazer conforto para o paciente, sem impacto na fisiopatologia (CRAEN et al., 1999).

Com o desenvolvimento do método científico e suas aplicações na medicina, a utilização do placebo começou a mudar. John Haygarth relatou os resultados do que pode ter sido o primeiro ensaio placebo-controlado (intencional). Um tratamento comum para muitas doenças na época era aplicar hastes metálicas, conhecidas como *Perkins tractors*, no corpo. Essas hastes deveriam aliviar os sintomas através da influência eletromagnética do metal. Haygarth tratou cinco pacientes com imitações de *Perkins tractors* feitos de madeira e descobriu que quatro deles obtiveram alívio dos sintomas. Ele usou *Perkins tractors* de metal nos mesmos cinco pacientes no dia seguinte e obtiveram resultados idênticos: quatro dos cinco sujeitos relataram alívio. A este ponto Haygarth tinha a noção do efeito placebo quando afirmou que "uma lição importante na medicina está aqui para ser aprendida, a maravilhosa e poderosa influência da mente sob o estado de desordem do corpo. Isso é muitas vezes esquecido no processo de cura das doenças." Ele também dissertou que o

experimento “claramente provou o que os efeitos maravilhosos da paixão e da fé, estimuladas pela mera imaginação, podem produzir nas doenças” (CRAEN et al., 1999).

Em 1930, vários artigos importantes foram publicados em relação a introdução do placebo na pesquisa clínica. Evans, Hoyle e Gold usaram a palavra placebo para a substância inerte dada ao grupo controle em teste experimental. Dois artigos publicados avaliaram a efetividade das drogas usadas no tratamento de angina pectoris, administrando placebo ao grupo “não tratado”. Várias drogas foram dadas, intercaladas com períodos de administração de placebo. Nos dois estudos, as drogas não exerceram nenhum efeito específico que traria melhora à angina, mas as intervenções inertes traziam resultados satisfatórios, o que foi explicado na época como a confiança e a coragem que um novo tratamento oferece seria a razão para tal efeito positivo (CRAEN et al., 1999).

Paul Martini, já em 1932, declarou que usou comprimidos “simulados” como controle em terapias ativas, sendo este foi um dos primeiros passos para o desenvolvimento das técnicas duplo-cego. Martini acreditava na importância de comparar um tratamento ativo com uma substância controle, constituindo o ponto de viragem na história da farmacologia clínica (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Em 1938, a palavra placebo foi oficialmente aplicada em referência ao tratamento dado a grupos controle em estudos. Nos anos posteriores, pesquisas clínicas com grupo controle deram resultados promissores sobre vacinas contra gripe. A eficácia da vacina foi avaliada em vários estudos placebo-controle, onde os autores reportaram: “Os doentes no grupo placebo foram tratados do mesmo jeito que aqueles no grupo teste, mas receberam placebo ao invés da vacina. Para este grupo foi dado cápsulas de lactose que eram idênticas as cápsulas que continham a vacina”. O ensaio deu resultados negativos, embora os resultados do grupo vacina eram comparáveis com o grupo controle, e foi a substancial melhora neste grupo que tornou os resultados negativos. A conclusão é: “Um dos aspectos mais importantes desse estudo é a redução do número de gripados que o grupo controle reportou durante o experimento. Na realidade, esses resultados foram tão bons quanto os reportados em estudos não controlados, que recomendaram a vacina contra gripe” (CRAEN et al., 1999).

Em 1939, DuBois reconheceu o chamado "Efeito potencialmente confiável de qualquer agente" e depois em 1946, o placebo foi o tema de uma das Conferências de Terapia de Cornell. Durante esta conferência, DuBois afirmou que "placebos são usados com mais frequência do que qualquer outro medicamento". Ele listou três classes de placebos: o primeiro inclui substâncias inertes simples como a lactose, o segundo incluía "pseudo-medicamentos", como extrato de ervas, e o terceiro inclui a ação de agentes terapêuticos. Mesmo sem uma definição clara de placebo, é claro que DuBois assumiu que as drogas ativas também têm efeito placebo. Dez anos depois, Balin escreveu em seu livro, *O Doutor, o Paciente e a Doença*, que "médicos são a droga mais usada" (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Durante a Segunda Guerra Mundial, o anestesiológico Henry Beecher observou, enquanto realizava cirurgias nos campos de batalha, que quando o suprimento de morfina acabava, a solução salina poderia ser um substituto para aliviar a dor. Mais tarde, durante os anos 50 e 60, ele resumiu suas observações sobre o efeito placebo em diversos artigos publicados e alegou que mais de 40% dos efeitos terapêuticos de qualquer intervenção terapêutica eram causados pelo efeito placebo (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

O primeiro desafio mais sério para a fascinação de Beecher com o placebo teve que esperar por muitas décadas, até um estudo apresentar que muito do efeito fisiológico atribuído ao placebo é graças à história natural da doença, sendo reportada infielmente por pacientes ansiosos por agradar seus médicos. Consequentemente, os autores alegaram que uma pesquisa clínica que deseja avaliar o real efeito fisiológico do placebo precisa ter um grupo comparação não tratado (história natural/evolução natural) junto com o grupo tratado com medicamento ativo e com o grupo placebo, a fim de adquirir um resultado mais fiel. Em seu artigo *O poderoso Placebo*, ele revisou 15 estudos placebo-controle e concluiu que, na média, a magnitude do efeito placebo era de 35,2%. Em retrospecto, é difícil de entender o grande impacto desse artigo porque 13 dos 15 não incluíam grupos não tratados, sendo assim, eles não conseguiam distinguir as mudanças entre o curso natural da doença e o efeito placebo. Notavelmente, nos dois estudos que incluíam o grupo não tratado, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos. Beecher cometeu um erro que muitos ainda cometem: o que foi observado no grupo placebo, foi atribuído somente ao placebo, ou seja, todas as outras variáveis envolvidas, como o processo fisiológico

ativado com a administração do placebo, não eram considerados. De qualquer jeito, o artigo certamente teve um grande impacto no conceito de placebo (CRAEN et al., 1999; CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

A chegada do fim dos anos 40 e início dos anos 50 marca o aparecimento de tratamentos que, por um lado, aparentavam ser muito efetivos em tratar doenças que colocam a vida em risco (como os antibióticos), mas por outro lado possuíam sérias reações adversas, fazendo com que a diferença entre o placebo e a suposta droga efetiva se tornasse mais relevante e urgente, o que levou à chegada dos ensaios duplo-cegos. O desejo da comunidade científica e do público em geral era de que fosse feita a distinção entre os efeitos específicos de um fármaco ou outra intervenção e os efeitos não específicos do efeito placebo, e isso tomou diversos caminhos (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Até 1950, a maioria das terapias era considerada eficaz com base nos raciocínios fisiopatológicos fornecidos por especialistas autorizados e não por observação documentada e pesquisas comparativas, apesar de que existem algumas exceções (CRAEN et al., 1999).

Ainda em 1950, pesquisadores se interessaram em saber se a personalidade dos pacientes era um fator para identificar aqueles que respondem ao placebo. Se fosse possível separar aqueles que respondem ao placebo e aqueles não antes de um estudo começar, com base na personalidade das pessoas, o estudo seria mais eficiente. Inúmeros experimentos foram conduzidos e muitos indicaram certas características em comum nas pessoas que obtinham resposta; entretanto, tais achados não puderam ser reproduzidos em estudos separados e a personalidade de um paciente que responde ao placebo nunca foi determinada. No final deste mesmo ano começaram a surgir relatos de procedimentos cirúrgicos com efeito placebo, como ligação da artéria mamária interna a fim de aliviar angina pectoris (CRAEN et al., 1999).

Em 1955, Beecher quantificou o efeito placebo como sendo 30% da resposta total a um tratamento e afirmou que o seu efeito pode ser encontrado em todas as doenças, indivíduos e ambientes. A popularidade da sua regra de 1/3 foi reforçado pelos trabalhos publicados por Evans (1985), que ainda está presente em nossos dias, onde desenvolveu vários estudos sobre a farmacologia do placebo, lançando alguma

luz sobre as características e propriedades do efeito. Seus estudos exigiram questionar a constância do efeito placebo, mas nunca contestou o efeito por si só. Desde então, vários autores criticaram as suposições de Beecher, não apenas a constância do efeito. Uma das principais questões é se deve ser aceito que o efeito total de qualquer droga é a soma do efeito do componente ativo (específico) e efeito placebo (inespecífico). Alguns autores defendem o efeito placebo como resultado de vários outros efeitos, como a regressão à média, evolução natural da doença ou artefatos técnicos (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Em 1960, Kennedy introduziu o termo *nocebo* para distinguir efeitos agradáveis e salubres de um “tratamento sem efeito” de seus efeitos nocivos (por si só). Alguns anos depois, o conceito de *nocebo* foi elaborado por Kissel e Barrucand (1964). Robert Hahn (1997) literalmente propôs que efeitos *nocebo* são, de fato, efeitos adversos do placebo. Kennedy, Kissel e Barrucand distinguiram placebo de *nocebo* apenas com o objetivo de diferenciar resultados bons de ruins. Hahn propôs uma definição do efeito *nocebo* onde a expectativa de quem recebe é contabilizada. Isso significa que, se uma pessoa espera um efeito negativo e esse efeito de fato acontece, ele vai ser chamado de um verdadeiro efeito *nocebo*. Infelizmente o conhecimento deste efeito é impedido por termos éticos. Primeiro, diferente do que acontece em estudos sobre o efeito placebo, estudos experimentais do efeito *nocebo* envolvem a decepção dos participantes. Além disso, os participantes não podem participar sabendo de tudo, o que faz com que informar o que está acontecendo e conseguir consentimento seja difícil. Terceiro, é esperado que tais estudos sobre efeito *nocebo* tenham resultados prejudiciais para o paciente. Ambas as desvantagens fazem com que pesquisa sobre este efeito sejam difíceis (CRAEN et al., 1999).

Seis anos depois, Beecher disse que “por mais inerte que um placebo possa ser, seu efeito não é inerte” e em 1969, Finneson apontou que “cirurgia tem o maior efeito placebo que pode ser exercido na medicina”. Pode ser considerado que o efeito placebo não é apenas o efeito de um placebo? (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

A partir dos anos 70, agências como o *Food and Drug Administration* (FDA) passaram a requerer que ensaios placebo-controle sejam utilizados para a aprovação de uma nova droga. Nos anos 80, a maioria das agências de financiamento como a *National Institutes of Health* (NIH), aconselhou fortemente os pesquisadores a

implementar o placebo, e revistas médicas mostraram pouco entusiasmo em publicar ensaios que não incluíam um grupo placebo. Pelas últimas três décadas a fundação Cochrane tem demonstrado persistentemente como as descobertas com resultados positivos podem ser precárias quando não são controladas pelo efeito placebo. Além disso, agências governamentais continuam a monitorar a efetividade das drogas e efeitos adversos, mesmo depois que a droga foi divulgada pelo marketing e usada por milhões de pessoas. Frequentemente tratamentos que aparentam serem efetivos hoje em dia, podem ser um fracasso amanhã. Até métodos que fazem mal como a sangria, ocasionalmente geram uma resposta placebo benéfica, representando a resistência do método (CZERNIAK; DAVIDSON, 2012).

Além disso, décadas de discordância sobre o que realmente causa o efeito placebo (fisiologicamente) e o que seria um placebo de fato marcaram a história da medicina. Durante esse tempo de discordância, um medicamento menos eficaz era considerado um "placebo" (quando comparado a uma droga mais poderosa, já que este acaba tendo menor ação terapêutica); ou, o oposto ocorria quando um placebo melhorava uma condição específica, e era considerado como uma "preparação ativa" (para o qual não há conhecimento suficiente no momento). Todavia, é importante considerar que os medicamentos menos eficazes não são placebos e um placebo não se torna um fármaco ativo devido ao fato de ser eficaz. O conceito de especificidade está sempre mudando e nossa história é cheia de drogas e procedimentos médicos que se acreditava serem específicos e ativos, mas hoje em dia são considerados placebos. Por exemplo, o uso de sangria, cirurgia simulada ou ligadura da artéria mamária para melhorar a angina não são mais aceitáveis. No entanto, esses tratamentos foram populares no passado e alcançaram um bom benefício terapêutico, contudo, vários "pseudo" placebos foram provados mais tarde como drogas ativas (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Quando um médico prescreve uma droga, com um diagnóstico incerto, ele está usando do efeito placebo? Se o paciente melhora, o médico irá considerar sua diagnóstico e/ou terapia como corretos, mas tal melhora pode ser devida a vários outros fatos, incluindo o efeito placebo. Considerar um diagnóstico como verdadeiro, baseado somente na resposta terapêutica positiva, poderia ser uma "ilusão terapêutica". A ilusão terapêutica é frequente e estimou-se que no Reino Unido 40-60% dos diagnósticos em clínica geral são incerto, mas apenas uma pequena minoria

de pacientes é deixada sem terapia medicamentosa (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Outro aspecto a ser considerado no efeito placebo é a subdosagem de drogas ativas e a duração inadequada da terapia. Estudos clínicos mostraram que os antidepressivos tricíclicos são eficazes apenas em doses superiores a 150mg/dia durante pelo menos 4 semanas no tratamento de depressão major. Ainda assim, de todos os pacientes cada vez melhor, apenas um terço deles realizam tratamentos com duração superior a 4 semanas e dois terços recebem doses inferiores a 150mg/dia. Deve-se considerar que esses pacientes obtêm apenas o efeito placebo ou que ensaios clínicos estão dando resultados não confiáveis? (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

Mesmo depois de anos de discussões e debates, as definições continuaram a mudar com o passar dos anos e ainda estão, já que um consenso não foi criado. É estranho pensar que uma das maiores ferramentas da farmacologia clínica contemporânea não possui uma definição estabelecida (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

A história da medicina sofreu influência do pensamento científico, industrial e revoluções tecnológicas, assim como avanços sociais e econômicos. Por mais que a pesquisa médica tenha avançado e a aceitação geral de que as triagens clínicas são uma importante ferramenta básica para se estabelecer a eficácia e a segurança de qualquer tratamento, a medicina ainda tem uma “aura magna” não explicada (até agora) (MACEDO; FARRÉ; BAÑOS, 2003).

5.2 Placebo

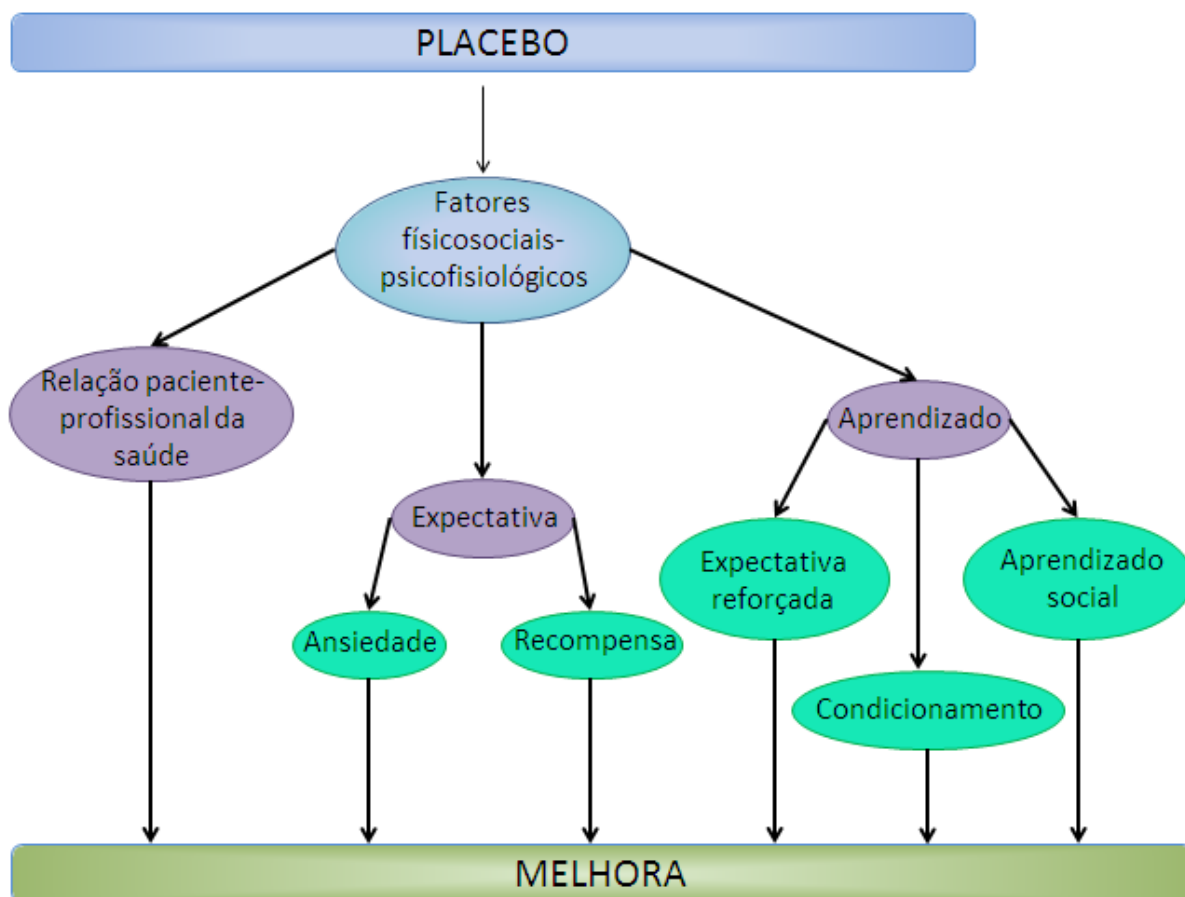
5.2.1. Fatores ambientais e psicossociais

O efeito placebo, como já mencionado, acontece quando uma substância inerte (ou qualquer outro tratamento inerte) consegue causar qualquer tipo de benefício clínico, entretanto, é importante ressaltar que este efeito não é atribuído somente ao procedimento, mas também à diversos fatores ambientais e psicossociais que, de qualquer forma, cercam tanto o paciente quanto os profissionais da saúde envolvidos e que conseqüentemente afetarão o resultado terapêutico (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; BENEDETTI, 2005).

Para observarmos este contexto psicossocial é importante entendermos que os estudos sobre efeito placebo se dão pela combinação de uma terapia inerte e o meio ambiente, que a resposta placebo é a consequência de diversas interações entre o organismo e o ambiente, e que tais estudos são importantes para entender como o meio interage com diferentes sistemas neurológicos e como isso pode alterar o curso de uma doença (BENEDETTI, 2005; BENEDETTI; AMANZIO, 2013).

O efeito placebo verdadeiro é um fenômeno psicobiológico que se dá por diferentes vias, por isso, para se estudar o efeito é necessário olhar essas vias diferentes em condições diferentes, para que este seja estudado por inteiro (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; BENEDETTI; AMANZIO, 2013). Dentre os estímulos ambientais e psicossociais que conseguem modular a resposta placebo estão: aprendizado, expectativa e a relação entre o paciente e o profissional da saúde (Figura 1). Evidências convergentes de pesquisas nessas últimas décadas revelam que esses fatores psicológicos funcionam como gatilho para fenômenos neurobiológicos envolvendo a contribuição de mecanismos distintos do Sistema Nervoso Central (SNC) como também mecanismos do Sistema Nervoso Periférico (SNP), incluindo a liberação de mediadores químicos (como encefalinas, endorfinas e dinorfinas). Esses fatores podem variar entre os contextos clínicos e de pesquisa, e conseqüentemente geram uma variabilidade no próprio efeito placebo (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008; BENEDETTI, 2005; ENCK et al., 2013).

Figura 1 - Mecanismos que ocorrem quando se é administrado um placebo e que levam a melhora do quadro clínico.



Adaptado de BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010.

5.2.1.1 Condicionamento e outros processos de aprendizagem

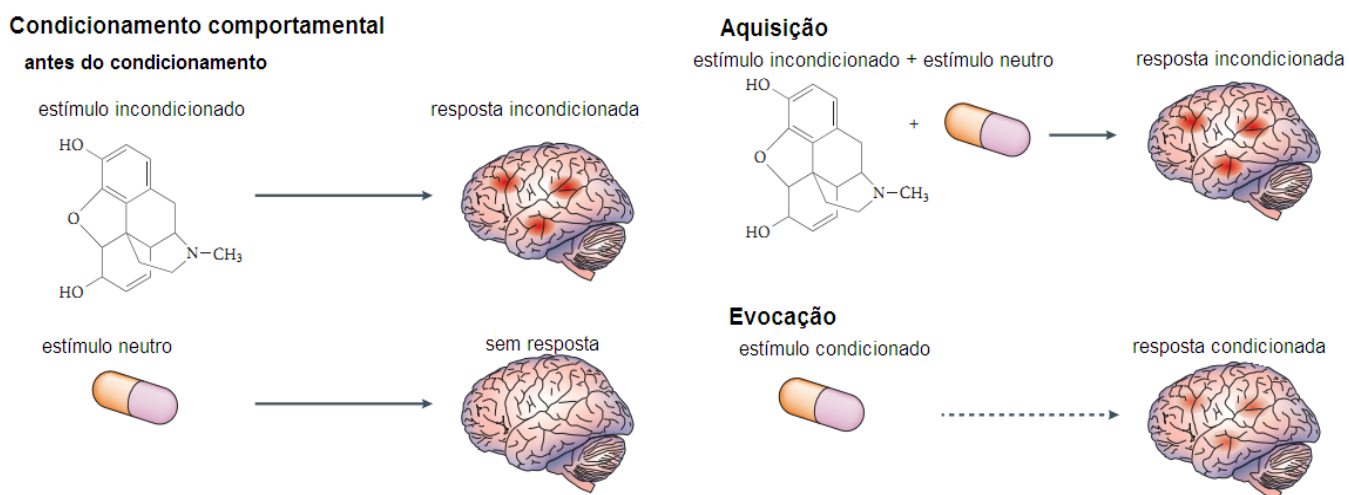
Dentre os mecanismos moduladores do efeito placebo, o condicionamento é o mais estudado, e se dá por condicionar o indivíduo a esperar uma resposta específica após determinada ação, postura ou tratamento (TEIXEIRA, 2008).

Por definição, o condicionamento é um aprendizado que leva à expectativa de que um evento acontecerá devido a outro e isso acontece por conta da influência do estímulo condicionado sobre o incondicionado (ENCK et al., 2013).

Existem dois tipos de condicionamento, o clássico e o operante, porém só o clássico é usado para observar a resposta placebo. O condicionamento clássico é um processo de aprendizagem que gera uma resposta condicionada por meio da associação de estímulos neurais (como cor, forma e gosto de um comprimido, estímulos condicionados) e tratamentos medicamentosos (como aspirina, estímulo incondicionado) (TEIXEIRA, 2008). Por exemplo, uma pessoa com dores de cabeça

constantes associa a forma, cor e gosto do remédio que utiliza com frequência com a diminuição da dor, logo, após um período de condicionamento, se ela ingerir um placebo com as mesmas características que o medicamento, ela apresentará diminuição da dor (Figura 2) (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Figura 2 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.



Adaptado de ENCK et al., 2013.

Esse tipo de resposta também pode acontecer por outros diversos estímulos, como hospitais e profissionais da saúde. De acordo com o condicionamento Pavloviano (behaviorista), esses estímulos neurais podem extrair uma resposta placebo tão boa quanto o tratamento real (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Já se sabe que o efeito placebo é maior quando administrado após o estímulo incondicionado do que em um cenário ao contrário, isto é, se o placebo for administrado após duas doses anteriores de um analgésico, a resposta analgésica placebo é muito maior, o que indica que o efeito placebo é um fenômeno de aprendizagem. Nos anos 60, Herrnstein (1962) percebeu que injeções de Escopolamina induziam alterações motoras em ratos, e que essas mesmas alterações motoras também ocorriam quando era feita a administração de uma solução salina (placebo) após a injeção de Escopolamina. Um efeito análogo também é observado em humanos (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Em um estudo sobre o sistema cardiovascular, Benetti et al. (1999) mostraram que o condicionamento prévio pela repetição de doses analgésicas de Buprenorfina,

indutora de hipoventilação moderada como efeito colateral, permitiu que a posterior analgesia placebo mimetizasse a mesma depressão respiratória. Essa resposta respiratória colateral foi totalmente bloqueada pela Naloxona (antagonista opióide), indicando ter sido mediada pelos mesmos opióides endógenos liberados como resposta à Buprenorfina (TEIXEIRA, 2008).

No sistema endócrino, após o pré-condicionamento com Sumatriptan, um agonista serotoninérgico que estimula a secreção do hormônio do crescimento (GH) e inibe a secreção do cortisol, a administração do placebo estimulou os mesmos efeitos da droga (BENEDETTI et al., 2003b; TEIXEIRA, 2008).

Estudando o condicionamento no sistema imunológico, Olness e Ader condicionaram crianças portadoras de Lúpus Eritematoso com a administração de ciclofosfamida associada a estímulos gustativos e olfativos, conseguindo imunossupressão placebo durante o curso de doze meses de administração isolada dos estímulos gustativos e olfativos. Goebel et al., 2002 após a indução de imunossupressão condicionada por solução de sacarina com ciclosporina A, observaram imunossupressão placebo (alterações na IL-2 e INF-g) após a administração isolada de solução de sacarina. (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008; TEIXEIRA, 2008).

Além do condicionamento clássico, outros processos de aprendizagem como experiências passadas e observação social mediam os efeitos placebo. Por exemplo, os participantes que observaram um demonstrador simulando responsividade à uma terapia obtiveram respostas analgésicas placebo que foram semelhantes em magnitude àquelas que foram testadas em pacientes que receberam um procedimento de condicionamento clássico (FINNISS et al., 2010).

O aprendizado social é uma forma de aprendizado, na qual todos os indivíduos de uma sociedade aprendem uns com os outros através da observação e imitação, e o efeito placebo também pode acontecer neste esquema, e as expectativas de futuros resultados podem ter um efeito importante no aprendizado social (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Colloca e Benedetti (2009) realizaram um experimento para avaliar a analgesia placebo induzida por aprendizado social e por condicionamento clássico. Para testar

isso, aplicaram um modelo de luzes coloridas nos dois experimentos. No experimento de aprendizado social, participantes mulheres observaram um homem classificar estímulos recebidos entre doloroso e não doloroso, relacionando-os com uma luz vermelha e uma luz verde, respectivamente. Em seguida, elas receberam os mesmos estímulos seguido pelas luzes e depois classificaram a dor. Os resultados demonstraram que observar o homem classificar a dor antes produziu uma analgesia placebo quando elas recebiam o estímulo seguido pela luz verde. No condicionamento clássico, os participantes foram condicionados a associar a luz verde com uma diminuição do estímulo doloroso, para que acreditassem que o tratamento funcionou. No final, o aprendizado social apresentou resultados parecido com aqueles do condicionamento clássico. Portanto, aprendizado social pode ser tão poderoso quanto condicionamento para produzir o efeito placebo (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; BAJCAR; BABEL, 2018).

Em um outro estudo, Swider e Babel (2016) colocaram a prova o estudo de Colloca e Benedetti (2009). Eles mostraram que a analgesia placebo induzida por aprendizado social pode ser atingida por qualquer estímulo e associação. Eles usaram as luzes coloridas e formas geométricas e constataram que a magnitude da resposta placebo foi a mesma nas duas metodologias (BAJCAR; BABEL, 2018).

Outro método de aprendizagem que influencia na magnitude da resposta placebo são as experiências anteriores, ou seja, a memória que temos dos acontecimentos, sejam elas positivas ou negativas, podem gerar fortes respostas placebo no campo da analgesia (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Um estudo realizado por Colloca e Benedetti (2006) mostrou isso, nele a intensidade de um estímulo doloroso foi propositalmente reduzida repetidamente após a administração do placebo para fazer com que os indivíduos da experiência acreditassem que o tratamento analgésico (placebo) funcionou. Este procedimento induziu uma forte resposta placebo depois de minutos, e essa resposta durou de quatro a sete dias, mesmo que reduzidas. Em um segundo grupo no mesmo estudo o mesmo procedimento foi repetido de quatro a sete dias após um tratamento analgésico totalmente ineficaz (ou seja, a dor não cessava). A resposta placebo foi notavelmente reduzida comparada com o primeiro grupo. Portanto, pequenas e grandes respostas placebo foram obtidas, dependendo de diversos fatores como

experiências anteriores positivas e negativas com o tratamento analgésico e o tempo entre o tratamento e a resposta placebo (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Entretanto, estes mecanismos não funcionam sozinhos, já que por trás do condicionamento, memória e aprendizado social está o desejo do paciente de que aquele tratamento funcione. Se o paciente espera que a intervenção dê certo, as chances de realmente dar certo (mesmo não sendo em uma escala tão alta quanto uma substância ativa) são significativamente altas, ou seja, todos estes mecanismos trabalham em conjunto com a expectativa (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

5.2.1.2 Expectativa sobre o tratamento

As expectativas do paciente influenciam enormemente em todo o processo da resposta placebo. Até agora, a maioria dos mecanismos neurobiológicos contidos neste fenômeno complexo foram estudados no campo da e analgesia, embora investigações recentes tenham sido realizadas com sucesso no sistema imunológico, distúrbios motores e depressão (BENEDETTI, 2005). Quando uma medicação é dada, o próprio ato de administrar pode influenciar e mudar a resposta do que está sendo aplicado. Em algumas condições que envolvem condicionamento, as respostas placebo foram encontradas como mediadas pelas expectativas, sugerindo assim, que o processo e resultado de condicionamento atua reforçando as expectativas (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010). No geral, o efeito placebo parece ser um modelo muito bom para entender como uma atividade complementar, como a expectativa, interage com diferentes sistemas neuronais. Assim, temos que analisar os mecanismos diferentes em distintas condições, porque não há um único efeito placebo, mas sim muitos (BENEDETTI, 2005).

Existe uma maneira de observar a interferência do efeito placebo/expectativa na ação das drogas. Isso pode ser feito pelo método de administração aberto/fechado, que por assim dizer, "silencia" os mecanismos de expectativa, por exemplo, eliminando o componente placebo (psicossocial), fazendo com que o paciente não saiba que uma terapia médica está sendo realizada (Figura 3) e analisando o efeito farmacodinâmico do tratamento, livre de qualquer contaminação psicológica (LEVINE; GORDON, 1984; AMANZIO et al., 2001; BENEDETTI et al., 2003b; COLLOCA et al., 2004; BENEDETTI, 2005).

Figura 3 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.

Expectativas

administração fechada



medicação é administrada por uma máquina (sem o conhecimento do paciente)

administração aberta

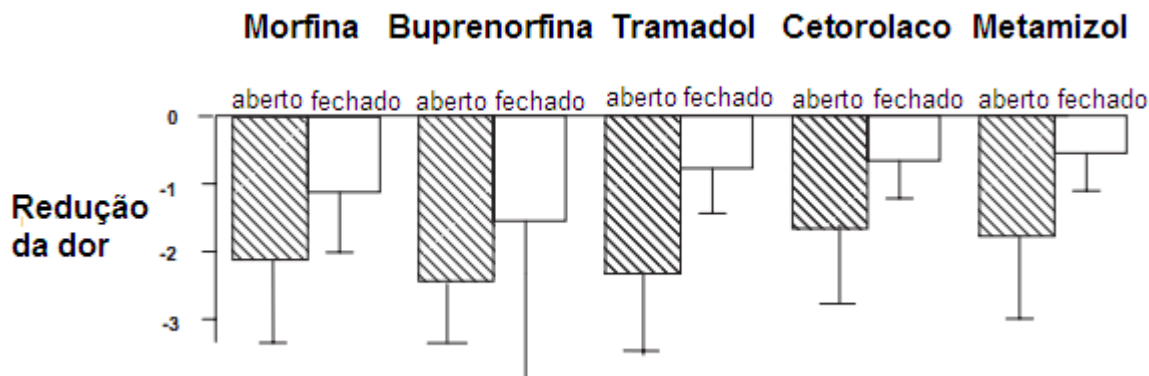


medicação é administrada por um profissional da saúde

Adaptado de ENCK et al., 2013.

Nesse método, o paciente pode receber um tratamento no padrão “aberto”, onde a terapia é aplicada pelo médico e totalmente a vista do paciente. Em outra alternativa, o tratamento pode ser recebido de maneira “fechada/escondida” por um mecanismo automatizado e programado fazendo com que a droga seja administrada por uma bomba de infusão, onde os médicos não estão presentes e o fator crucial é que os pacientes não saibam que a droga está sendo injetada, portanto não devem ter expectativas de resposta terapêutica. Muitos dos estudos usando este método mostram que uma administração aberta é significativamente mais efetiva do que a administração escondida, porque os pacientes esperam um benefício clínico (Figura 4). Esse paradigma aberto-fechado representa um jeito singular de estudar os mecanismos do placebo e os efeitos específicos de um tratamento (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Figura 4 - Comparação dos efeitos analgésicos de opióides (Morfina, Tramadol, Buprenorfina) e não-opióides (Cetorolaco, Metamizol) em injeções intravenosas ocultas versus abertas em pacientes com dor pós-operatória.



Adaptado de PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008.

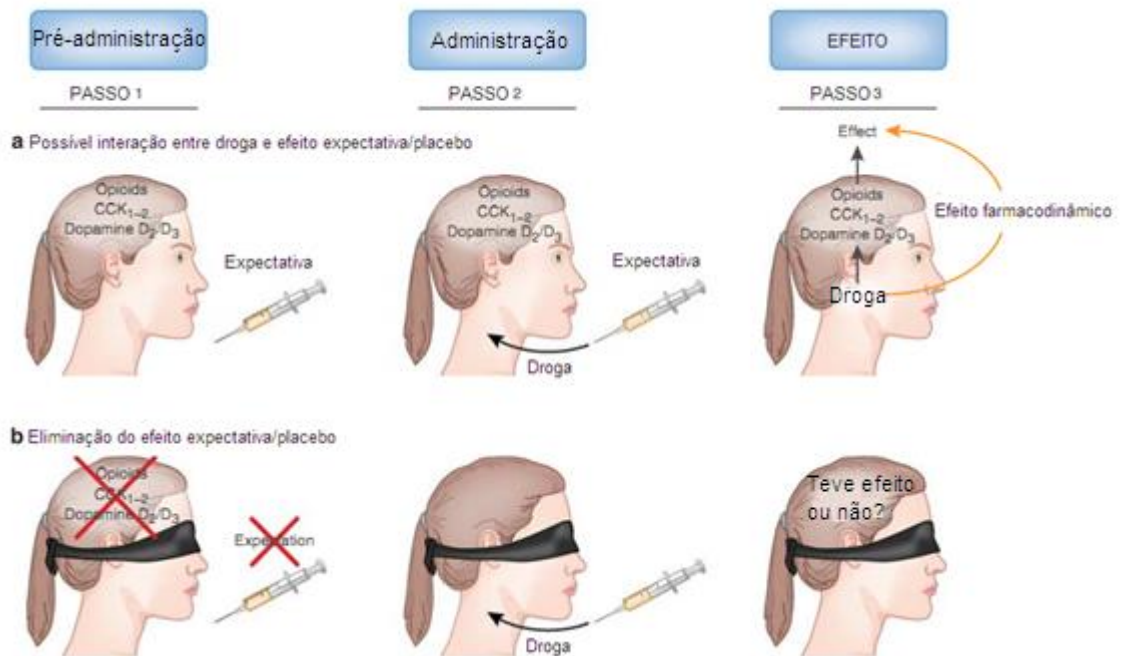
A partir dessas observações fica claro que os medicamentos (ou placebos) não são administrados em um vácuo, mas sim em um complexo ambiente bioquímico que varia de acordo com o estado cognitivo e afetivo do paciente e com a exposição prévia da pessoa à outros agentes farmacológicos (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Um estudo semelhante foi feito por Benedetti et al (1995), onde uma seringa (ou qualquer outro estímulo relacionado ao ato terapêutico) é apresentada para o paciente, o mesmo começa a esperar um benefício terapêutico, de modo que seu cérebro comece a ativar diferentes vias bioquímicas, como opióides, colecistocinina (CCK) e dopamina (Figura 5). Após isso o fármaco é injetado através da seringa e o seu efeito, por exemplo, analgesia, acontece e pode ser devido à sua própria ação farmacodinâmica e/ou por interferência de qualquer um destes eventos bioquímicos ativados pela expectativa. Nestas condições não podemos afirmar se o efeito analgésico foi mediado pela ação farmacodinâmica do medicamento ou pela expectativa, e isso foi chamado de “princípio da incerteza” (COLLOCA; BENEDETTI, 2005; BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Neste caso, para observarmos então se a expectativa realmente influencia na magnitude da resposta, foi feita a comparação entre a administração aberta (Figura 5 A) e fechada (Figura 5 B), já que, teoricamente, a fechada não liberaria os neurotransmissores ativados por expectativa. Os resultados deste estudo mostraram que o medicamento analgésico usado induzia uma analgesia mais forte que um

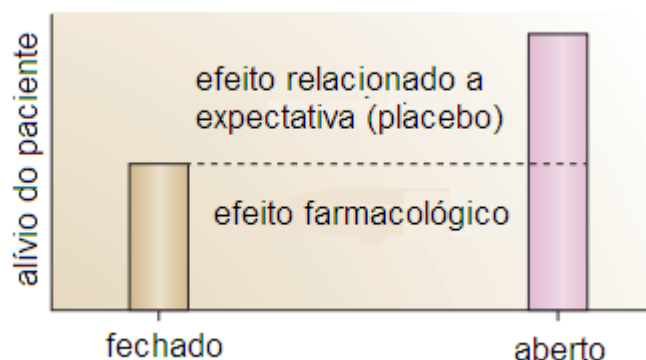
placebo, porém, quando este mesmo medicamento foi administrado por uma injeção escondida ele se mostrou totalmente ineficaz, revelando sua ineficiência como ação farmacodinâmica, mas mostrando que o mesmo ativa a liberação de opiáceos endógenos ativados pela expectativa (placebo) (ENCK et al., 2013; BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Figura 5 - Interferência entre efeitos placebo/expectativa e ação do medicamento.



Adaptado de BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010. Nota: Só pelo fato de apresentar a seringa, o cérebro começa a ativa mecanismos de expectativa por placebo (passo 1a), como a liberação de opióides endógenos, dopamina e CCK. Depois quando o remédio é administrado (passo 2a) os efeitos podem ser tanto do efeito farmacodinâmicos da droga ou do efeito do placebo (passo 3a), nessa condição, não dá para saber qual dos dois está acontecendo. Então, se tirarmos o efeito expectativa por efeito da situação (passo 1b) usando a administração fechada, se algo for observado será resultado apenas do efeito farmacodinâmico da droga (passo 3b).

Figura 6 - Mediação das respostas ao placebo por fatores cognitivos e condicionamento comportamental com estímulos farmacológicos.



Adaptado de ENCK et al., 2013. Nota: Pode-se notar que o efeito farmacológico é observado tanto no sistema de administração aberto quanto no fechado, porém, quando há a presença da expectativa induzida pela administração aberta, percebe-se que o paciente apresenta um alívio dos sintomas muito maior, e este alívio é causado pelo efeito placebo relacionado à expectativa.

Em outro experimento realizado por Price et al (1999), foram utilizadas pistas verbais simples para modular a expectativa dos pacientes. Por exemplo, um participante que recebe dor induzida experimentalmente utiliza um creme placebo tópico no contexto de duas dicas diferentes: a primeira é que o creme é inerte e não terá efeito e a segunda, que o creme é um potente analgésico. No grupo que alimentou a expectativa de um resultado, foi observado maior efeito analgésico comparado ao grupo que soube estar recebendo um creme placebo.

Além disso, a presença de um protocolo de condicionamento para aumentar as expectativas resulta em maiores respostas analgésicas ao placebo, mostrando que a expectativa pode tanto mediar e modular efeitos placebo, quanto interagir com outros construtos como desejo e emoção (FINNISS et al., 2010; PRICE et al., 1999; BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Verne et al. (2003) e Vase et al. (2003) realizaram dois estudos semelhantes para demonstrar a influência da expectativa sobre o placebo. Pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) foram expostos à distensão retal por meio de um barostato com balão, um tipo de estimulação visceral que simula a dor clínica, e depois testados nas condições de história natural não tratada (*baseline*), placebo retal e lidocaína retal.

A dor foi avaliada imediatamente após cada estímulo dentro de cada condição. O primeiro estudo foi conduzido como um ensaio clínico duplo-cego cruzado em que os pacientes receberam um formulário de consentimento declarando que "pode receber uma medicação ativa para reduzir a dor ou um agente placebo inerte" (Verne et al. 2003). Neste estudo, houve um efeito significativo de alívio da dor no grupo da lidocaína retal em comparação com o placebo retal, mas também houve um efeito relevante no alívio da dor do placebo retal comparado com a história natural da doença. No segundo estudo, os pacientes foram informados: "O agente que você acabou de receber é conhecido por reduzir significativamente a dor em alguns pacientes" no início de cada condição de tratamento (placebo retal, lidocaína retal) (Vase et al. 2003). O efeito analgésico placebo encontrado no segundo estudo foi maior, e os resultados foram parecidos com o da lidocaína retal. Estes dois estudos mostram que a adição da expectativa do alívio da dor pode aumentar a analgesia com placebo para uma resposta analgésica semelhante com a do fármaco (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Esses achados mostram claramente que a analgesia com placebo depende da expectativa de diminuição da dor, na ausência da qual mesmo um procedimento analgésico de pré-condicionamento se torna ineficaz (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

Contribuições importantes para a compreensão dos mecanismos placebo também vêm da Doença de Parkinson (DP). Como ocorre com a dor e a analgesia, o efeito placebo na DP geralmente é obtido por meio da administração de uma substância inerte que o paciente acredita ser um medicamento antiparkinsoniano eficaz. A avaliação da melhora do desempenho motor que se segue é um pouco mais objetiva do que a variação auto-relatada da dor, sendo avaliada por um examinador que não possui conhecimento de em quem foi administrado o placebo, utilizando a Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS). Verificou-se que a manipulação das expectativas também afeta as respostas placebo na DP, indicando que a expectativa tem um papel importante não apenas para os efeitos do placebo que afetam a entrada sensorial, mas também a produção motora (POLLO et al, 2002; BENEDETTI et al, 2003a).

No estudo de Benedetti et al (2003a), pacientes com implantes para estimulação cerebral profunda (tratamento cirúrgico altamente eficaz para DP) foram testados em relação a velocidade do movimento de sua mão direita, utilizando um ensaio duplo-cego em que nem o paciente nem o experimentador sabiam se o estimulador estava desligado. A velocidade do movimento da mão foi avaliada usando um analisador de movimento. O estimulador foi desligado várias vezes (nas semanas 2 e 4) antes da sessão de teste. A velocidade do movimento foi medida imediatamente antes de o estimulador ser desligado e 30 minutos depois. No dia da sessão experimental, o estimulador foi mantido, mas os pacientes foram informados de que haviam sido desligados, de modo a induzir expectativas negativas de piora do desempenho motor (efeito nocebo). Embora o estimulador estivesse ligado, o desempenho motor piorou e imitou o agravamento das semanas anteriores. Essa bradicinesia nocebo poderia ser completamente evitada por sugestões verbais de bom desempenho motor (procedimento placebo). Portanto, como ocorre para a dor, também neste caso, o desempenho motor pode ser modulado em duas direções opostas por placebos e nocebos, e essa modulação ocorre com base em expectativas positivas e negativas sobre o desempenho motor (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008).

As expectativas dos médicos parecem importar também. Um pequeno estudo duplo-cego realizado há algum tempo envolveu a administração de um placebo em pacientes com dor dentária pós-operatória. Os pacientes foram divididos em dois grupos e foram informados de que poderiam receber um medicamento que aumentasse sua dor (Naloxona), diminuísse sua dor (Fentanil) ou não tivesse efeito (placebo). Em contraste, os médicos foram informados de que, em um dos grupos, não havia chance de administrar um medicamento analgésico ativo e, neste caso, eram os médicos que estavam sendo manipulados e não os pacientes. A resposta placebo foi dramaticamente menor no grupo onde os médicos acreditavam que nenhuma terapia analgésica poderia ser administrada, demonstrando que as crenças dos clínicos podem afetar os efeitos do placebo (FINNISS et al., 2010).

Os dois mecanismos de condicionamento e expectativa podem também trabalhar uns contra os outros. Por exemplo, Benedetti et al (2003b), realizaram um estudo por dois dias consecutivos em um grupo de pacientes, produzindo um pré-condicionamento farmacológico com Cetorolaco, um analgésico não opióide, e então

substituiu a droga ativa por um placebo no terceiro dia, juntamente com sugestões verbais de analgesia. Este procedimento induziu forte resposta analgésica placebo. Para ver se essa resposta placebo foi por causa do pré-condicionamento farmacológico, em um segundo grupo de pacientes, o mesmo procedimento de pré-condicionamento com o mesmo fármaco foi realizado, mas desta vez o placebo dado no terceiro dia foi acompanhado de sugestões verbais de que o medicamento era agente hiperalgésico. Estas instruções verbais não foram apenas suficientes para bloquear completamente a analgesia placebo, como também foram capazes de produzir hiperalgisia (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

A interação entre a expectativa e os mecanismos de condicionamento continua sendo uma área para pesquisas futuras, o que pode ser particularmente relevante para explorar as implicações clínicas desses mecanismos. O condicionamento clássico manifesta um mecanismo inconsciente automático, que consiste em componentes cognitivos e é derivado da experiência anterior de resultados terapêuticos positivos ou negativos. Consequentemente, o condicionamento e a expectativa estão certamente entrelaçados. A interpretação mais razoável das publicações recentes é que o condicionamento segue a expectativa e depende do sucesso do primeiro encontro. Essa noção leva à possibilidade de que o primeiro encontro seja crucial para o desenvolvimento de respostas placebo intensas subsequentes: quanto maior a expectativa, maior o efeito placebo e, potencialmente, maiores os efeitos condicionantes associados à futura ingestão de drogas (FINNISS et al., 2010).

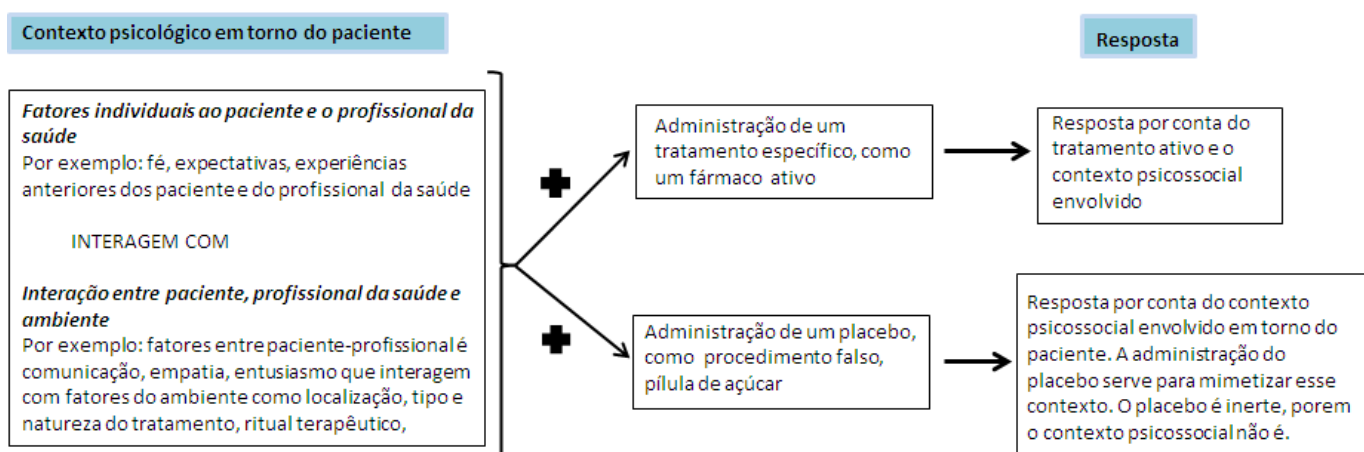
5.2.1.3 Relação Profissional da saúde-Paciente

Outro ponto importante que interfere no efeito placebo é a interação médico-paciente. Existem vários fatores que afetam essa relação, como envolvimento emocional e cognitivo entre médico e o paciente, testemunho empático e íntimo (o médico contar que já passou por uma situação parecida, seja ele mesmo ou com outro paciente), imposição das mãos, atenção, olhar, confiança no médico e tratamento, abertura, palavras de carinho e maneira de falar. Como que tudo isso poderia reduzir um desconforto persistente? (LANDER, 2015; PEREIRA; FARNESE, 2004)

Quando o médico se demonstra importar pode provocar efeitos significativos no quadro clínico, como ativação de regiões no cérebro que tem relação com a

liberação de neurotransmissores específicos, o que leva a uma melhora do quadro. Um exemplo disto é quando o paciente fazia um acompanhamento com um médico mas não melhorava e ao trocar de médico, porém utilizando o mesmo medicamento e dose, tendo como mudança a via de administração ou o nome comercial do medicamento, obteve-se a melhora (PEREIRA; FARNESE, 2004). Isso conseqüentemente pode alterar o desfecho clínico de um tratamento farmacológico, caracterizando uma resposta placebo (Figura 7) (TEIXEIRA, 2008).

Figura 7 - Contribuições do contexto psicossocial em torno do paciente (ou componente placebo de uma determinada terapia) para a resposta geral.



Adaptado de FINNISS et al., 2010.

Desde o começo das práticas médicas, essa relação médico-paciente era de extrema importância, optando sempre por ouvir o paciente com total atenção e examiná-lo, acima de qualquer prática terapêutica. Porém, com o avanço das tecnologias e a facilidade e rapidez com que um diagnóstico passou a ser dado, este relacionamento interpessoal com o enfermo foi colocado de lado, transformando a medicina em uma profissão mais distante. Sabendo disso e da importância deste contato empático para o paciente e sua melhora clínica, a Comissão da Câmara de Educação Superior do Conselho Nacional de Educação, em 2001, ressaltou nas Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina a importância da humanização nos serviços de saúde, a fim de reverter o cenário vigente (TEIXEIRA, 2008).

Se o médico passar a dedicar um tempo de sua consulta para dar atenção ao que o paciente tem a dizer além de somente seus sintomas, ele saberá como alimentar expectativas positivas nos paciente, o que pode resultar em efeitos fisiológicos positivos (efeito placebo) que vão além dos já esperados pelas alternativas terapêuticas já conhecidas. Por outro lado, quando essa não atenção não é dada, isso pode gerar expectativas negativas no paciente (efeito nocebo), o que pode levar a piora do quadro, ou até fazer com que o tratamento proposto não funcione (LANDER, 2015).

Pelo fato de já existirem técnicas de diagnóstico melhores e mais rápidas hoje em dia, muitos médicos se tornaram descrentes de que um atendimento empático traria algum benefício ao paciente e acabam trocando uma atividade pela outra, quando na verdade, a junção das duas técnicas seria o cenário ideal e mais benéfico para todos.

5.2.2 Fatores que influenciam na magnitude da resposta placebo

Desde a introdução dos ensaios clínicos com placebo (randomizados e duplo-cegos) na área da farmacologia em meados do século passado, foram iniciadas tentativas de identificar e caracterizar pacientes que respondem melhor à aplicação de um placebo que outros e categorizá-los em diferentes grupos (WEIMER; COLLOCA; ENCK, 2014).

5.2.2.1 Sexo e gênero

Desde que os ensaios clínicos randomizados (ECR) se tornaram padrão para testar novas terapias, os respondedores ao placebo (RP) tem sido pesquisados e uma variável muito questionada é o sexo (feminino e masculino), porém estudos sobre esta variável ainda possuem muita divergência entre os resultados (WEIMER; COLLOCA; ENCK, 2014).

Os efeitos de gênero da resposta ao placebo raramente são documentados em ensaios clínicos, mas foram ocasionalmente observados em contextos experimentais. Em uma revisão sistemática realizada por Vambheim e Flaten (2017), foi constatado que homens respondem melhor à analgesia placebo e à sugestão verbal, enquanto mulheres respondem melhor à hiperalgesia nocebo e ao condicionamento. Uma das explicações é que existem diferenças sexuais no sistema modulador de dor que envolve opióides endógenos (neurotransmissores que têm relação com o efeito placebo), CCK (é um neurotransmissor com ação anti-opioide e tem relação com o efeito nocebo) e também na resposta ao estresse. Outra explicação é que a transmissão endógena de opióides em homens é mais eficaz, além de ser mais fácil reduzir o estresse neles do que em mulheres, já que elas têm maior nível de ansiedade e estresse, o que as tornam mais responsivas ao nocebo (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; VAMBHEIM; FLATEN, 2017; FRANCONI; CAMPESI, 2014; BENEDETTI, 2005).

Os resultados encontrados no estudo realizado por Aslaksen et al. (2011), corroboram com os achados de Vambheim e Flaten (2017) e, além de demonstrarem que o efeito placebo é maior em homens do que mulheres, viram que os homens possuem uma maior ativação cerebral das áreas de sistemas opióides quando sentem

dor, o que sugere que eles possuem uma maior inibição da dor do que as mulheres (ASLAKSEN et al., 2011). Isso faz com que homens, em pesquisas experimentais na área da analgesia placebo, respondam mais à manipulação das expectativas através de informações sobre dor do que mulheres (ENCK; KLOSTERHALFEN, 2019).

Além do sexo das pessoas submetidas aos experimentos, o sexo do médico que realiza o tratamento também parece influenciar. Por exemplo, White et al. (2003), relatou que em um estudo de acupuntura com acupunturistas homens e mulheres, o grupo que recebeu o tratamento pela acupunturista mulher teve maior efeito. Então, o ideal seria que os artigos, além de reportarem o sexo dos pacientes do estudo, também reportem o sexo do experimentador, já que este também parece exercer influência na resposta placebo (ENCK; KLOSTERHALFEN, 2019; VAMBHEIM; FLATEN, 2017).

Por outro lado, alguns autores discordam deste ponto de vista, e outros apenas acreditam que não há material suficiente que embase a influência do sexo e do gênero sobre o efeito placebo, (MORENO; GUTIÉRREZ, 2012) ou até mesmo o porque ele ocorre em algumas áreas, como analgesia placebo, mas não ocorre em outras, como placebo na depressão (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; CZERNIAK et al., 2016; WEIMER; COLLOCA; ENCK, 2014; FRANCONI; CAMPESI, 2014).

5.2.2.2 Fatores genéticos

O conhecimento da contribuição da variação genômica para a resposta placebo promete orientar a escolha de grupos controles mais eficientes em experimentos e aprimorar a prática clínica. Há evidências crescentes de que a composição genética do indivíduo influencia os resultados clínicos e pode permitir a identificação de pessoas que respondem melhor ao placebo (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; FURMARK et al., 2008).

Há, atualmente, uma lista de neurotransmissores e vias neurológicas que mediam a resposta placebo, e essa lista fornece uma base para análises de genes candidatos à sofrerem alterações que podem influenciar diretamente nessa resposta. De fato, os resultados de ensaios que avaliaram a variação genética nas vias dopaminérgica, opióide, endocanabinóide e serotoninérgica sugerem que a variação genética na síntese, sinalização e metabolismo desses neurotransmissores contribui

para a variação na resposta ao placebo (Quadro 1) (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

Quadro 1: Polimorfismos em genes candidatos que podem fazer parte do placebo.

Via do placebo	Nome do gene	Símbolo do gene	Localização no cromossomo	SNP
Dopamina	Catecol-o-metil transferase	<i>COMT</i>	22q11.2	rs4680
	Monoamina oxidase	<i>MAO-A</i>	Xp11.3	rs6323, rs6609257
	Dopamina B hidroxilase	<i>DBH</i>	9q34	rs2873804
	Receptor de dopamina 3	<i>DRD3</i>	3q13.31	rs6280
	Fator neurotrófico derivado do cérebro	<i>BDNF</i>	11p14.1	rs6265
Serotonina	Triptofano hidroxilase 2	<i>TPH2</i>	12q21.1	rs4270625
	Transportador da 5-hidroxitriptamina	<i>SLC6A4</i>	17q11.2	rs4251417
	Receptor 2A da 5-hidroxitriptamina	<i>HTR2A</i>	13q14.2	rs2296972, rs622337
	Região polimórfica ligada ao gene do transportador de serotonina	<i>5-HTTLPR</i>	17q11.2	Repetição de nucleotídeos em tandem
Opióide	Receptor opióide	<i>OPRM1</i>	6q25.2	rs510769
Endocanabinóide	Amido hidrolase de ácido graxo	<i>FAAH</i>	1p33	rs324420

Adaptado de (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

O surgimento dos centros de recompensa mediados pela dopamina como sendo centrais para a fisiologia da resposta ao placebo faz com que a variação genética no metabolismo da dopamina e os genes das vias de sinalização sejam os principais candidatos aos biomarcadores da resposta ao placebo. O polimorfismo mais estudado no metabolismo da dopamina, o rs4680, está no gene que codifica a catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima que degrada a dopamina e outras catecolaminas. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs4680 codifica uma alteração de valina (val) para metionina (met) no códon 158 (val158met), resultando em uma redução de três a quatro vezes na atividade enzimática, o que faz com que as catecolaminas sejam menos degradadas. Pacientes homocigotos para o alelo com baixa atividade (met/met), conhecido por apresentar altos níveis de dopamina, tiveram a maior resposta ao placebo. Os que apresentaram homocigose para o alelo valina de alta atividade (val/val) obtiveram a menor resposta placebo. Os heterocigotos

val/met tiveram uma resposta intermediária (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; HALL et al., 2012)

Além da COMT, outro polimorfismo na via da dopamina é um potencial candidato a ter interação com a maior resposta placebo. A monoamina oxidase A (MAO-A) tem sido implicada em vias de recompensa por seu papel em catalisar a oxidação de monoaminas, incluindo a dopamina. O gene MAO-A está ligado ao X, e um SNP comum, o rs6323 (G>T) resulta em uma redução de 75% na atividade enzimática em mulheres homozigotas para o alelo T e homens hemizigotos com um alelo T. A associação da MAO-A com a resposta ao tratamento com placebo foi examinada em uma análise genética tendo pacientes com depressão clínica de quatro ECRs controlados por placebo. Consistente com os achados descritos acima para a COMT, indivíduos com os genótipos MAO-A de baixa atividade e, portanto, maior tônus da dopamina basal, tiveram uma resposta placebo mais alta do que aqueles com os genótipos MAO-A de alta atividade (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; FURMARK et al., 2008).

Ambos resultados também foram observados por F. Benedetti et al (2011), que viu em sua revisão bibliográfica que polimorfismos nos genes da COMT e no gene da MAO-A tem relação com a resposta placebo em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

Os opióides endógenos atuam pela sinalização através de receptores opióides e a variação genética no gene do receptor Mu opióide (OPRM1) demonstrou modificar os resultados do tratamento nos estudos da dor. Os efeitos analgésicos do placebo demonstraram ser mediados pela ativação de opióides endógenos e mecanismos dopaminérgicos. Num pequeno estudo experimental com placebo realizado em voluntários saudáveis, a sinalização na via da dopamina estava ligada à sinalização do receptor opióide na redução da capacidade de percepção de dor induzida por placebo. O rs1799971 é um polimorfismo funcional no gene OPRM1 que resulta em uma mudança de asparagina (Asn) em ácido aspártico (Asp) no códon 40. Verificou-se em vários estudos que a variante de ácido aspártico do receptor reduz a sua função. A associação do rs1799971 com a resposta ao placebo também foi estudada, e neste estudo, a ativação induzida por placebo da neurotransmissão de dopamina no núcleo accumbens foi maior em homozigotos asparagínicos em comparação com

portadores de alelos do ácido aspártico, sugerindo que a variação genética no OPRM1 também contribui para a variabilidade na resposta ao placebo (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

As duas outras vias neurológicas implicadas na resposta ao placebo envolvem sinalização endocanabinóide e serotoninérgica. Endocanabinóides são neurotransmissores que sinalizam através dos receptores canabinóides CB1 e CB2 e têm sido implicados na analgesia. Os efeitos da variação genética na enzima Hidrolase das Amidas de Ácidos Graxo (FAAH), a principal enzima degradativa dos endocanabinóides, foram estudados na analgesia placebo. Este estudo descobriu que os homozigotos para o alelo Pro129 da FAAH (conhecido por aumentar os níveis de endocanabinóides crônicos no cérebro em resposta à dor) relataram mais analgesia induzida por placebo, o que apoia a ideia de que os genes da via endocanabinóide podem ser mais estudados (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

A serotonina é um neurotransmissor importante na regulação do humor, apetite e sono. Dadas as altas taxas de respostas ao placebo nos ECRs em tratamentos para transtornos do humor, a via da serotonina é uma boa região para a procura de possíveis genes relacionados à essa resposta. Há evidências de que os genes da via em questão estão associados a respostas placebo na depressão e ansiedade. O estudo mencionado anteriormente, que examinou 34 genes candidatos à resposta ao placebo na depressão, incluiu vários genes da via serotoninérgica e relatou associação significativa entre a remissão por placebo com um SNP nos transportadores de serotonina SLC6A4 (rs4251417) e HTR2A (rs2296972 e rs622337) (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

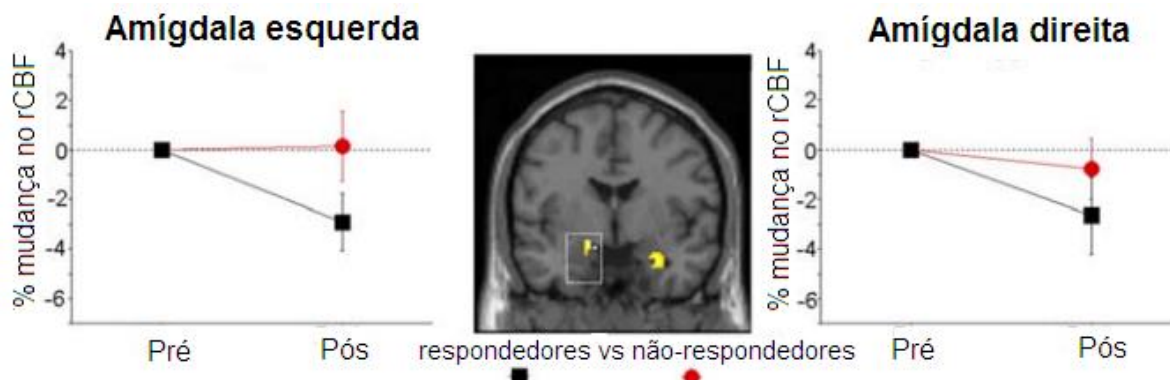
Foi realizado um estudo que examinou a capacidade da atividade cerebral induzida pelo estresse e dos genes relacionados à serotonina para prever a resposta ao tratamento placebo prolongado em pacientes com Transtorno de Ansiedade Social (TAS). Como estudos de neuroimagem sugerem que o placebo atua essencialmente nas mesmas vias neurais que as afetadas pelo tratamento ativo (atenuação da resposta da amígdala), uma associação foi feita entre a responsividade ao placebo e a excitabilidade atenuada esperada da amígdala em pessoas com TAS. Evidências (Fur-mark et al., 2004) sugerem que a reatividade da amígdala é modulada por genes

relacionados à serotonina (FURMARK et al., 2008; HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

Neste estudo, tanto em voluntários saudáveis quanto em indivíduos com TAS, os portadores do alelo curto (s) da região polimórfica ligada ao gene que codifica o transportador de serotonina (5-HTTLPR) mostram alta responsividade da amígdala à estímulos aversivos, em comparação com aqueles que são homozigotos para o alelo longo (l) do mesmo gene que codifica a proteína 5-HTTLPR. Essa mesma ativação exagerada da amígdala também foi relatada em portadores de alelos T do SNP G-703T (rs4570625) no gene do triptofano hidroxilase-2 (THP2), em comparação com homozigotos do alelo G do mesmo polimorfismo. Foi visto neste estudo que apenas os pacientes homozigotos para o alelo l do 5-HTTLPR e o alelo G do polimorfismo TPH2 G-703T exibiram uma resposta atenuada da amígdala após placebo, o que significa que portadores destes polimorfismos tendem a responder mais ao placebo em situações de ansiedade social, o que pode prever com precisão (quando constatada) a resposta clínica ao placebo (FURMARK et al., 2008; HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; HALL et al., 2012)

Um estudo investigou a associação entre estes dois polimorfismos, a atividade da amígdala relacionada ao estresse e o alívio da ansiedade induzida por placebo em pacientes com TAS. Foram coletadas imagens de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) que avaliaram alterações no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) em dois ensaios clínicos randomizados duplo-cegos onde os pacientes foram genotipados e tratados com placebo por 8 semanas. Foi visto que, antes de associar as alterações com os polimorfismos, foi possível separar os pacientes em respondedores e não respondedores (ao placebo), e é notável a alteração no rCBF no pré (placebo dado após o primeiro exame de PET) e no pós (placebo dado antes do último exame de PET, no dia 56 do estudo) no grupo de respondedores ao placebo, quando observadas as amígdalas direita e esquerda (Figura 8) (FURMARK et al., 2008).

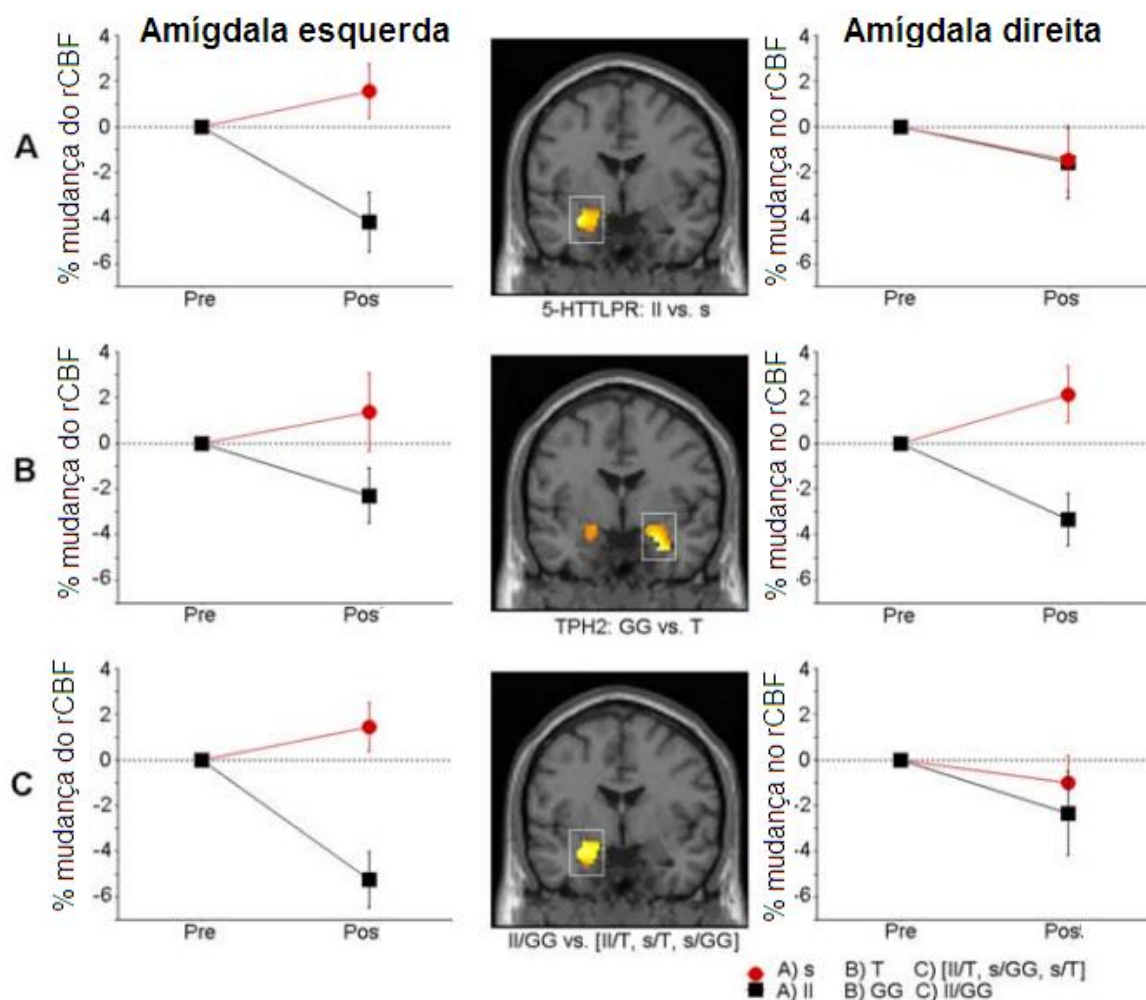
Figura 8 - Alterações do rCBF induzidas por placebo durante o discurso público na amígdala esquerda e direita.



Adaptado de FURMARK et al., 2008.

Posteriormente, foi associada com essa resposta o genótipo dos pacientes, onde foram comparados: homozigotos para o alelo longo (ll) com portadores do alelo curto (s) no gene 5-HTTLPR (A); Homozigotos do alelo G (GG) com portadores do alelo T no polimorfismo TPH2 G-703T; e paciente homozigotos para o alelo longo e para o alelo G (ll/GG) com pacientes portadores de alelos s ou T, (ll/T, s/GG, s/T). O que pode se ver foi justamente o esperado: pacientes homozigotos para o alelo longo no gene 5-HTTLPR e pacientes homozigotos para o alelo G no polimorfismo TPH2 G-703T apresentaram uma relevante diminuição da responsividade da amígdala após tratamento placebo comparados com pacientes portadores do alelo curto e do alelo T (Figura 9) (FURMARK et al., 2008).

Figura 9 - Alterações do rCBF induzidas por placebo durante um discurso em público na amígdala esquerda e direita em subgrupos genéticos.



Adaptado de FURMARK et al., 2008.

Tais achados corroboram com a sugestão de que existem respondedores e não respondedores ao placebo e esta característica está atrelada à polimorfismos genéticos, e que tais respostas dependem diretamente de qual polimorfismo o paciente apresenta e qual doença o ensaio clínico quer estudar e incluir este paciente (FURMARK et al., 2008).

Dada a interação complexa de comportamento, expectativa, sinalização de neurotransmissores, doenças e o contexto do ritual de tratamento médico, as vias moleculares e os genes envolvidos na contribuição para as respostas ao placebo estão se desenvolvendo como uma rede potencialmente complexa para auxiliar na escolha de possíveis candidatos à um ECR (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).

5.2.2.3 Personalidade

A ideia de que um traço de personalidade influencia a resposta placebo parece ser óbvia e no começo se acreditava que pessoas respondedoras ao placebo eram aquelas que eram mais ansiosas, que tinham humor flexível, sugestivo, dependente de outros e que teriam fé. Porém nenhum estudo conseguiu provar tal fato e muitos pesquisadores acreditavam que o efeito placebo não pode ser predito por tal variável. Porém, estudos recentes mostraram resultados promissores. Foi visto que se juntar o traço de personalidade desejado a expectativa, é possível se ver a influência da personalidade na resposta placebo (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012; LUND et al., 2015).

Os traços mais promissores são otimismo e pessimismo, eles influenciam a magnitude e a direção da resposta placebo. O otimismo é relacionado com a flexibilidade do ajuste mental e comportamental feito quando a pessoa se depara com situações estressantes da vida. Eles também apresentam um viés de atenção por informações positivas e são mais prováveis que os pessimistas de serem persuadidos por uma mensagem positiva (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012). Ansiedade também se mostrou influenciar negativamente na resposta placebo (PECIÑA et al., 2012).

Geers et al. (2005) foram os primeiros a testar esses traços, o estudo tinha tanto pessimistas quanto otimistas, que foram alocados aleatoriamente em 3 grupos: o 1º era um placebo “enganoso” onde eles foram informados que receberiam um tratamento placebo que traria sintomas desagradáveis, o 2º é o grupo de expectativa condicionada, onde foram informados que poderiam receber um tratamento placebo ou um que iria trazer sintomas desagradáveis, no 3º era grupo controle onde foi informado aos voluntários que estavam no grupo placebo e iriam tomar uma substância inerte. A suposição era de que os pessimistas seguiriam a direção placebo quando dado o placebo enganoso (primeiro grupo), e que isso não aconteceria no grupo de expectativa condicionada (segundo grupo), e o resultados realmente confirmaram as suposições (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012; PECIÑA et al., 2012; GEERS et al., 2005).

Outro estudo de Geers et al. (2007), realizado para estudar se o placebo ajudaria a melhorar o sono, os resultados mostraram que os otimistas tiveram

melhores resultados no grupo expectativa condicionada, mas não nos outros dois grupos, o que confirma que traços otimistas e pessimistas interagem para determinar a efetividade do placebo/nocebo. Os estudos de Hyland et al (2007) também confirmam esses dados, que otimismo é associado com resposta placebo quando a expectativa é o mecanismo placebo mais importante (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012; PECIÑA et al., 2012).

Outro traço que parece influenciar é se a pessoa é extrovertida (sociável, falante, ativa, energética, doce, simpática, cooperativa). Kelley et al. (2009) estudaram essa personalidade em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII), e foram divididos em 3 grupos: um de terapia de acupuntura empática e aconchegante, um de terapia neutra e outro de lista de espera (controle). Pessoas extrovertidas responderam melhor ao tratamento empático e agradável, o que facilitou a relação entre o médico e o paciente. Essa interação pode ter diminuído os níveis de ansiedade e aumentou as expectativas placebo, por isso teve uma melhor resposta. Entretanto, quando o efeito placebo é uma consequência direta de um medicamento com uma relação médico-paciente minina ou neutra, esses traços de personalidade parecem não ser tão relevantes (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012).

Em contraste com muitos autores que acabaram por não encontrar alguma relação entre personalidade e o fisiológico, alguns estudos mostraram o contrário. Foi visto que traços de personalidade são relacionados à função dopaminérgica e também com a analgesia placebo e à densidade da substância cinzenta nos gânglios da base e no cortex pré-frontal (PECIÑA et al., 2012; SCHWEINHARDT et al., 2009)

Ainda existe muita discrepância e perguntas sem respostas quando se fala na influência que a personalidade tem na resposta placebo, porém um melhor entendimento sobre esse assunto facilitaria o uso do placebo e melhoraria as metodologias nos ERCs (JAKŁIĆ; AUKST-MARGETIĆ; JAKOVLJEVIĆ, 2012).

5.2.3 Fatores testados

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença que se desenvolve pela neurodegeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra pars compacta (FERREIRA et al., 2010). Existe o tratamento farmacológico que consiste em restaurar os níveis de dopamina e o tratamento

cirúrgico, que é a implementação de eletrodos no núcleo subtalâmico (NST), o que causa uma estimulação cerebral profunda e visa restaurar a função normal do NST (BENEDETTI; AMANZIO, 2013; TEIXEIRA, 2008).

La Fuente-Fernandez et al. (2001) realizaram um estudo utilizando PET com ^{11}C -raclopride, um antagonista dos receptores dopaminérgicos, e avaliaram o efeito placebo em seis pacientes com DP. Injeções subcutâneas de solução fisiológica foram administradas nos pacientes e foi observado que uma significativa quantidade de dopamina (DA) foi liberada, presumidamente de sinapses dos núcleos caudados e putamen (corpo estriado dorsal), o que diminui a ligação do raclopride aos receptores dopaminérgicos da região. Esta liberação de DA foi maior naqueles que sentiram melhora com o placebo (placebo-respondedores). O aumento da concentração de DA endógena no corpo estriado dorsal sugere que o efeito placebo estimula a liberação de DA dos depósitos nigroestriatal e subsequentes efeitos sinápticos, mesmo que esse sistema esteja danificado na DP. Foi visto que o placebo induziu uma mudança na concentração do raclopride comparável ao fármaco levodopa (LA FUENTE-FERNANDEZ et al., 2001).

Pollo et al. (2002) estudaram a influência das expectativas positiva e negativas na melhora motora em pacientes com DP que tinham implantado eletrodos no NST, um tratamento paliativo para os sintomas motores da doença, como tremor e hipocinesia. No experimento a intensidade dos estímulos dada pelos eletrodos foi alterada, um grupo controle foi informado de tudo que estava sendo feito, da diminuição até o aumento da intensidade dos estímulos (expectativa negativa), enquanto o outro grupo era informado quando o estímulo ia ser mais forte (expectativa positiva). Os efeitos foram medidos da seguinte forma: um aparelho acendia uma luz vermelha e os pacientes tinham que tocar na luz com o braço direito o mais rápido que conseguissem. Os pacientes do grupo de expectativa negativa tiveram a menor taxa de movimento, ou seja, eles demoravam mais para tocar na luz, enquanto o grupo da expectativa positiva tocava na luz mais rápido. Esse estudo junto com outros, mostra que a melhora da bradicinesia é mais responsiva ao placebo do que o tremor e a rigidez na DP (TEIXEIRA, 2008).

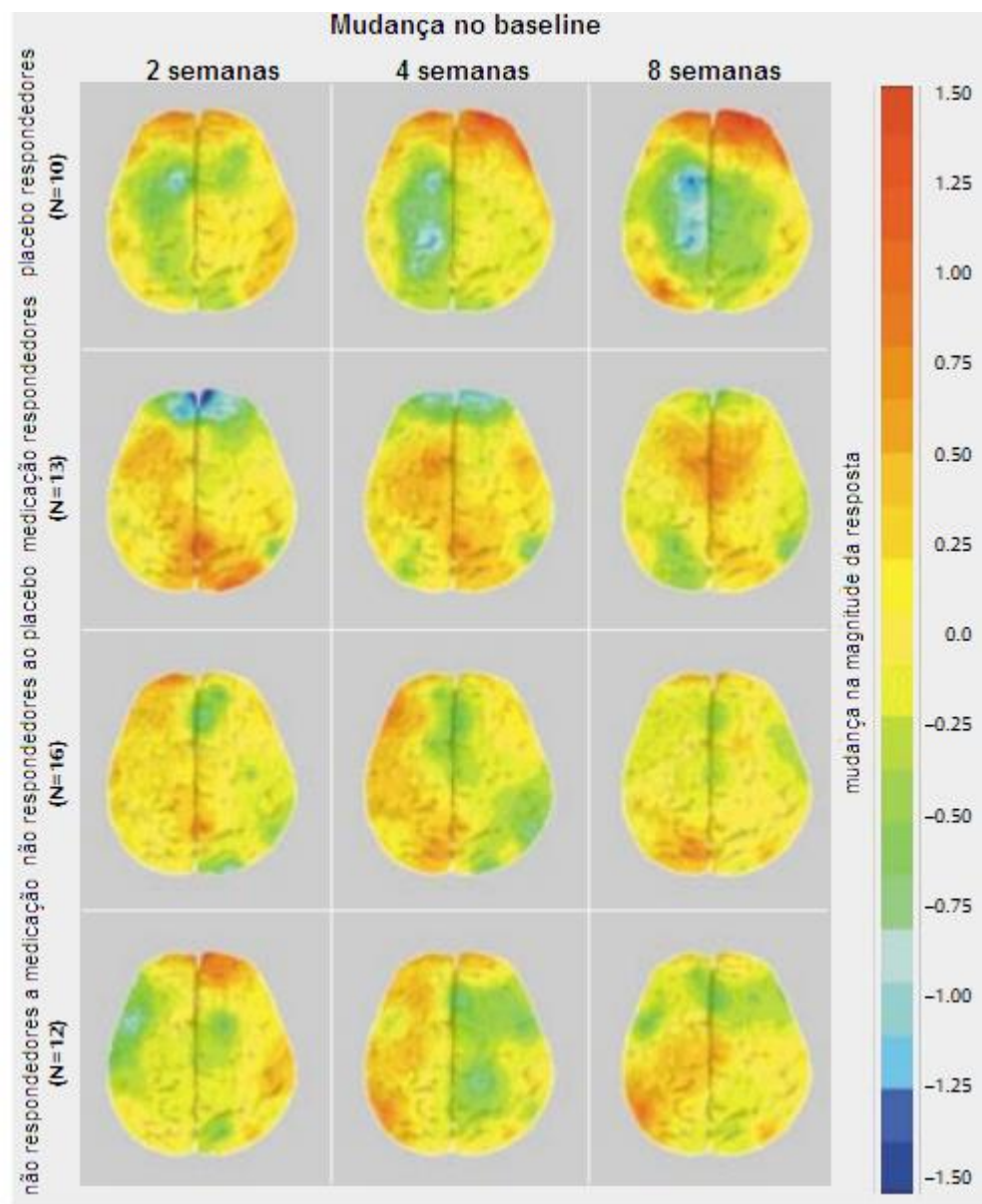
A depressão é uma outra doença onde se investiga os efeitos do placebo. Nas revisões bibliográficas realizadas por Walsh et al. (2002) e Sysko e Walsh (2007) viram

que o grupo placebo teve uma resposta de 29,7% enquanto o grupo tratado teve 50,1% e Sysko e Walsh (2007) viram que no grupo placebo a resposta foi de 31,2% e no grupo tratado foi de 55,9%, mostrando que o placebo induz melhorias significativas em pacientes que têm depressão maior (TEIXEIRA, 2008).

Na metanálise realizada por Kirsch et al (2008) que avaliou a eficácia dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento da depressão maior, foi visto que também há diferença significativa entre os grupos placebo e tratado.

Leutcher et al. (2002) realizou um experimento de 9 semanas com pacientes que tinham depressão maior. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: “respondedores a medicação”, “respondedores ao placebo”, “não respondedores a medicação” e “não respondedores ao placebo”, e eles foram avaliados por eletroencefalografia quantitativa (EEGQ). Os resultados mostraram que o grupo “respondedores ao placebo” teve um aumento da atividade pré-frontal enquanto nenhum dos outros grupos obteve esses resultados (Figura 10).

Figura 10 - Diferenças no EEGQ nos respondedores e não respondedores a medicação antidepressiva ou a placebo nas semanas 2, 4 e 8.

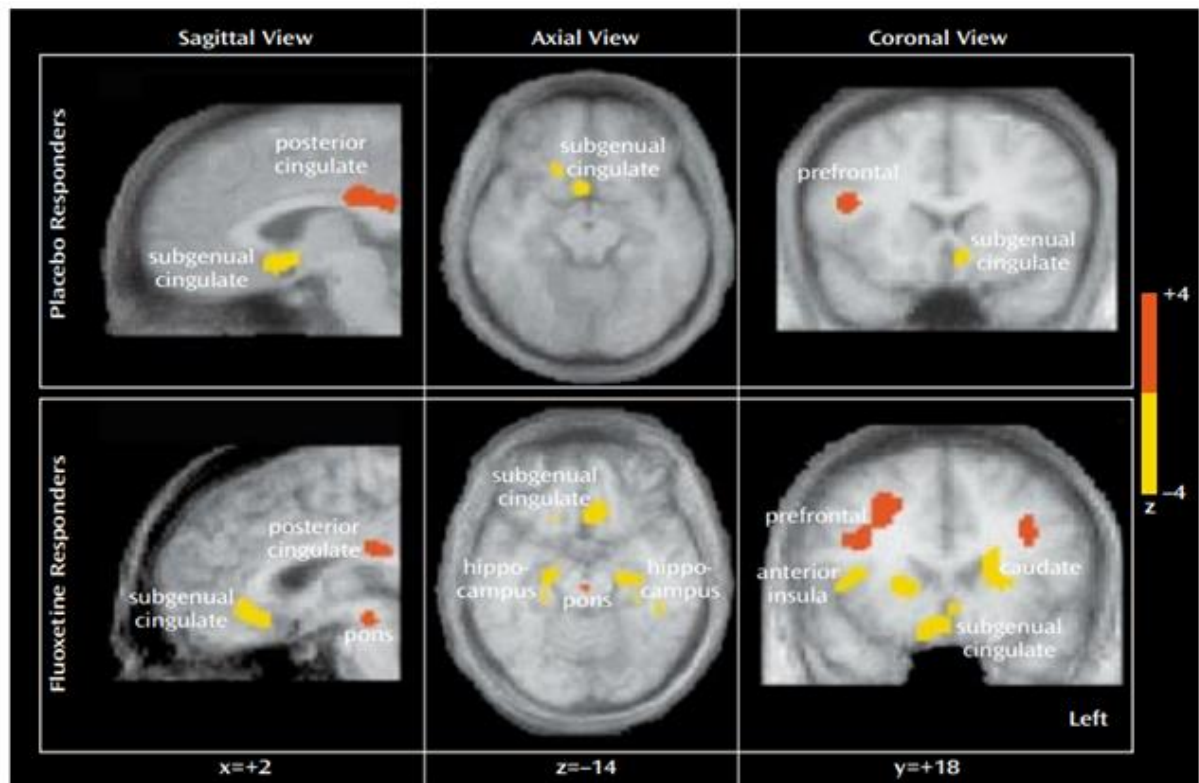


Adaptado LEUCHTER et al., 2002. Nota: Mapa mostrando o cérebro em plano transversal, com a região pré-frontal no topo do mapa. As áreas em amarelo representam ausência de alteração, áreas em verde-azul representam diminuição da atividade e áreas em laranja-vermelho representam aumento da atividade.

Mayberg et al. (2002) realizaram um por PET onde o consumo de glicose cerebral foi avaliado em 17 pacientes masculinos diagnosticados com depressão maior. Eles foram divididos em dois grupos, um placebo e um tratado com Fluoxetina (ISRS). Dos 17, 8 tiveram melhora dos sintomas, destes 8, 4 eram do grupo tratado e 4 era do grupo placebo. O grupo placebo teve aumento do metabolismo no córtex pré-frontal, cíngulo anterior, córtex pré-motor, córtex parietal, ínsula posterior e cíngulo

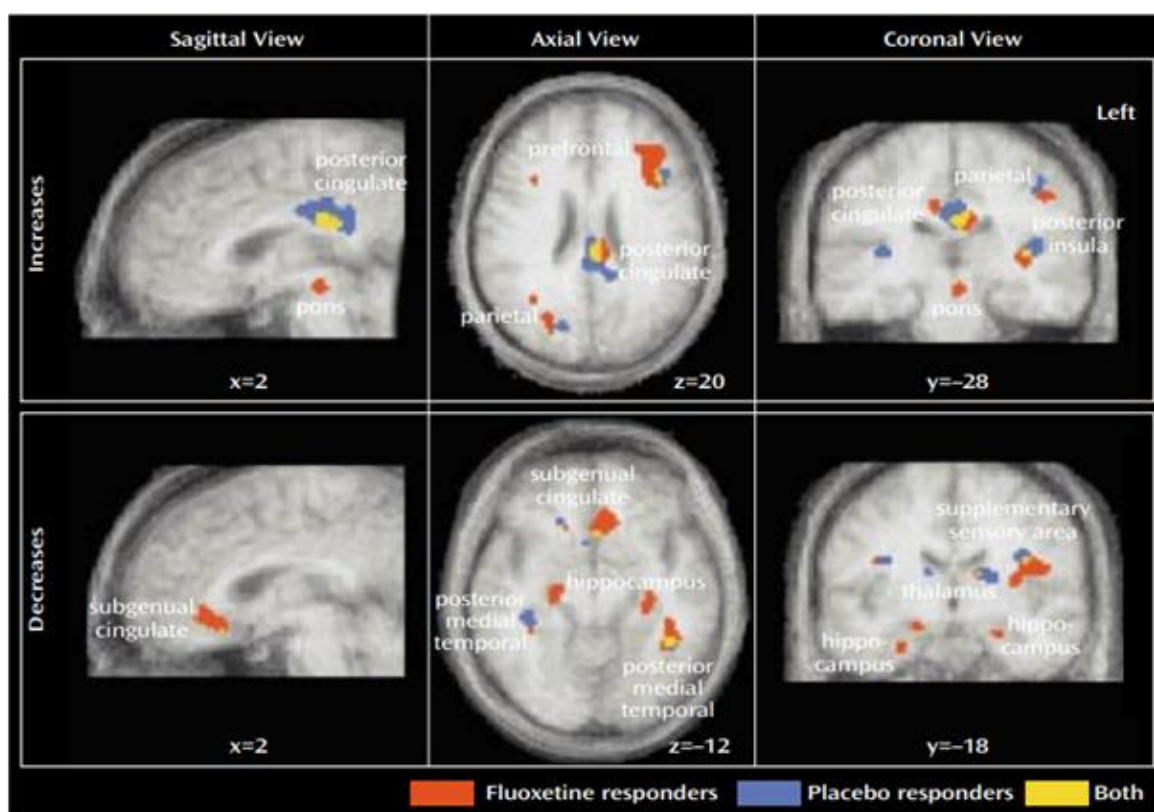
posterior e teve diminuição do metabolismo no cíngulo subgenuar, para-hipocampo e tálamo (Figura 11). No grupo tratado as regiões se sobrepuseram, porém, foi observado respostas adicionais nas regiões subcorticais e límbicas no tronco cerebral, estriado, ínsula anterior e hipocampo (Figura 12) (MAYBERG, 2002)

Figura 11 - Mudanças no metabolismo da glicose regional em 8 pacientes depressivos que responderam ou a fluoxetina ou placebo durante 6 semanas.



MAYBERG, 2002. Nota: Aumentos no metabolismo estão representados em vermelho; diminuições do metabolismo estão representadas em amarelo. Aumentos corticais e diminuições límbico-paralímbicas foram observadas em ambas as condições.

Figura 12 - Concordância anatômica das alterações no metabolismo regional da glicose em oito pacientes deprimidos que responderam a fluoxetina ou placebo durante 6 semanas.



MAYBERG, 2002. Nota: A resposta à Fluoxetina foi adicionalmente associada com o aumento na área do tronco cerebral e diminuição nas áreas do hipocampo e corpo estriado.

5.3 Fisiológico

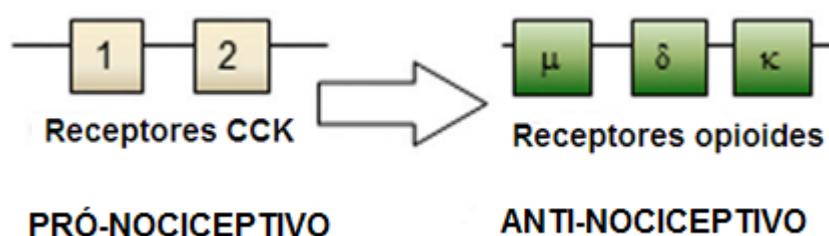
5.3.1 Placebo

O efeito placebo altera o padrão neuroquímico cerebral e a expectativa de um benefício terapêutico induzido por placebo ativa áreas chave do cérebro, como as áreas de supressão da dor (cíngulo anterior) e do movimento (corpo estriado), e estes desencadeiam respostas fortes em distúrbios dolorosos, transtornos depressivos e na Doença de Parkinson, respectivamente (TEIXEIRA, 2008; HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; BENEDETTI, 2005).

5.3.1.1 Sistema opióide e não opióide

Os sistemas envolvidos na fisiologia do efeito placebo são o opióide e o não-opioides (Figura 13). O envolvimento do sistema opióide neste aspecto foi descoberto por Levine et. al (1978) quando observou que a naloxona (antagonista de receptores opióides) bloqueou a analgesia placebo (BENEDETTI; AMANZIO, 2013; HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; BENEDETTI, 2005). Este sistema opióide endógeno é o principal nos estudos da regulação da resposta placebo e o envolvimento dos receptores μ -opioides foi confirmado por pesquisas que utilizaram neuroimagem (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

Figura 13 - Principais mecanismos neurobiológicos da resposta placebo que foram identificados em uma variedade de condições.



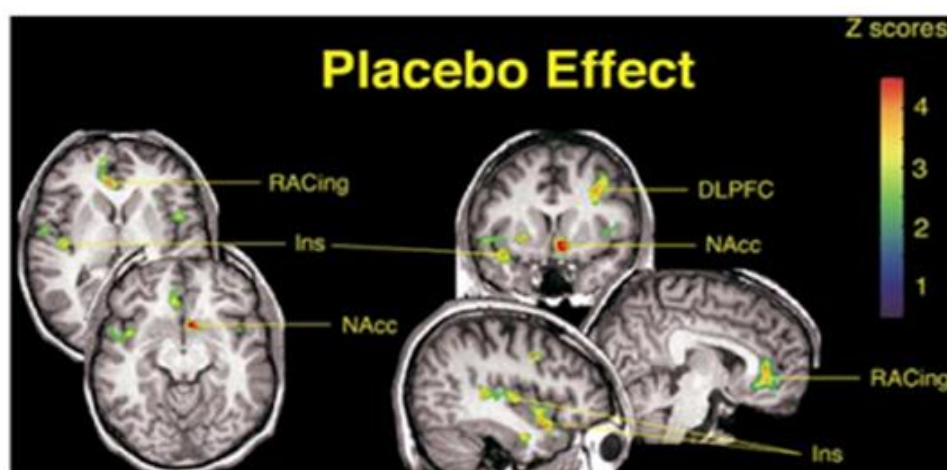
Adaptado de BENEDETTI, 2014. Nota: O sistema opióide antinociceptivo é ativado na analgesia por placebo em algumas circunstâncias, e os receptores de opióides desempenham um papel crucial. O sistema pró-nociceptivo de colecistoquinina (CCK) antagoniza o sistema opióide, bloqueando a analgesia por placebo.

Wagner et al. (2004) fizeram dois experimentos com ressonância magnética funcional (RMf), onde os pacientes passaram por estímulos dolorosos induzidos por choques elétricos, e com a administração de um creme placebo os níveis de dor foram diminuídos. Eles observaram que houve um aumento da atividade cerebral no córtex

pré-frontal orbitofrontal, córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), córtex pré-frontal medial e na região da Substância Cinzenta Periaquedutal (SCP), que são regiões que possuem relação com a modulação emocional da expectativa e antecipação da dor, e com a diminuição da atividade cerebral no tálamo, córtex insular anterior e córtex cingulado anterior, que são regiões relacionadas à dor. Resultados parecidos foram encontrados por Sauro e Greenberg (2005) em um estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e por Price et al. (2007) por RNMf (TEIXEIRA, 2008).

Zubieta et al. (2005) estudaram a ativação dessas áreas utilizando técnicas de imagem molecular com ^{11}C -Carfentanil, um radiomarcador seletivo para receptor μ -opióide e viram que: os opioides endógenos e os receptores μ -opioides apresentaram maior resposta e ativação no DLPFC esquerdo, córtex cingulado anterior rostral (RACing), núcleo accumbens esquerdo (NAcc) e ínsula anterior direita (Ins) quando houve a administração do placebo (Figura 14) (BENEDETTI, 2005).

Figura 14 - Efeitos do placebo na ativação da neurotransmissão mediada por receptores μ -opióides.



BENEDETTI, 2005. Nota: Foram detectados efeitos significativos do placebo na ativação do sistema μ -opioides no DLPFC esquerdo, cingulado anterior rostral (RACing), núcleo accumbens esquerdo (NAcc) e ínsula anterior direita (Ins). A Ins alcançou níveis inferiores de significância. Os escores z de significância estatística são representados pela escala de pseudo-cor no lado direito da imagem e são sobrepostos a uma imagem de ressonância magnética anatomicamente padronizada em vistas coronais. O lado esquerdo das imagens axial e coronal corresponde ao lado direito do corpo (contralateral à dor) (convenção radiológica).

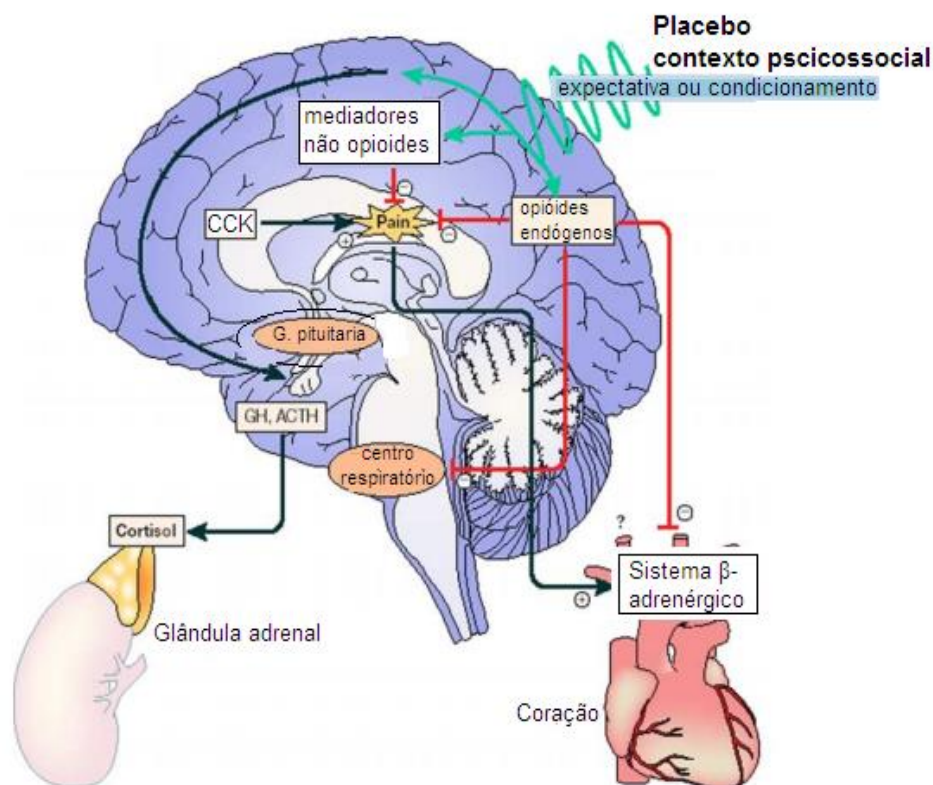
Friccione e Stefano (2005) também sugeriram um mecanismo, e descreveram o circuito neural da analgesia placebo da seguinte forma: cabe ao córtex pré-frontal dorsolateral a função de manter e refinar as induções neurais causadas pela expectativa e depois ativar, simultaneamente, o córtex pré-frontal medial, o pré-frontal

orbitofrontal e o sistema opióide do tronco encefálico (SCP), o que finalmente desencadeia a analgesia induzida por placebo (TEIXEIRA, 2008).

Amazio e Benedetti (1999) observaram em um estudo que, se a analgesia placebo foi adquirida após exposição a fármacos opióides, a naloxona bloqueia estes efeitos, porém, se a analgesia foi adquirida após a exposição a fármacos não opióides, o mesmo fármaco não possui a capacidade de realizar o bloqueio destes efeitos (BENEDETTI, 2005). Outros estudos observaram que a naloxona bloqueou parcialmente os efeitos placebos quando os pacientes foram condicionados com o fármaco cetorolaco, um anti-inflamatório não esteroideal, enquanto a proglumida, antagonista da CCK, aumenta o alívio da dor, porque ele potencializa a ação do sistema opióide (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

Os neurotransmissores opioides endógenos ativados por placebo também produzem os efeitos colaterais conhecidos dos fármacos opioides. Benedetti et al. (1999) perceberam em pacientes no pós-operatório que haviam sido expostos repetidas vezes ao fármaco opióide Buprenorfina, conhecido por causar uma depressão respiratória leve, que ao receberem um placebo, também apresentaram a depressão respiratória. Outro estudo por Pollo et al. (2003) que analisou o controle simpático do coração junto ao placebo, observou que o placebo causou a diminuição da frequência cardíaca e atividade β -adrenérgica reduzida. Todos esses efeitos colaterais foram bloqueados pela Naloxona (Figura 15) (BENEDETTI, 2005; BENEDETTI; AMANZIO, 2013; FINNISS et al., 2010).

Figura 15 - Eventos que podem ocorrer no cérebro após a administração de placebo.



Adaptado de COLLOCA; BENEDETTI, 2005. Nota: A administração de placebo (contexto psicossocial) pode reduzir a dor através de mecanismos opióides e/ou não-opioides, via expectativas e/ou mecanismos de condicionamento. Os centros respiratórios também podem ser inibidos por opióides endógenos. O sistema simpático-adrenérgico do coração também pode ser inibido durante a analgesia com placebo, embora o mecanismo não seja conhecido (redução da própria dor e/ou ação direta dos opióides endógenos). O CCK antagoniza os efeitos dos opióides endógenos, reduzindo assim a resposta ao placebo. Os placebos também podem atuar na secreção hormonal dependente de serotonina (5-HT), tanto na glândula pituitária quanto na adrenal, imitando assim o efeito do sumatriptano analgésico.

Não se sabe muito sobre o envolvimento do sistema não-opióide na resposta placebo (BENEDETTI et al., 2011), porém, o que se sabe é que os efeitos induzidos por esse sistema não são bloqueados pela Naloxona (BENEDETTI, 2005). Um exemplo deste é o sistema endocanabinóide (eCB) (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

O sistema eCB apresenta dois receptores: CB1 e CB2, os quais possuem como ligantes endógenos a N-araquidonoil etanolamina (anandamida, AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) (PECIÑA et al., 2013). Existem receptores CB1 no SNC e SNP e também em outros órgãos periféricos, já o CB2 é restrito aos órgãos linfoides,

que são estruturas envolvidas no controle nociceptivo (LEDENT et al., 1999; PECIÑA et al., 2013).

Sabe-se que a analgesia por placebo pode ser mediada pelo sistema não opioide pois ela pode ser bloqueada pelo antagonista do receptor CB1, o fármaco rimonabanto (BENEDETTI et al., 2011). Estudos recentes mostraram que se a pessoa foi condicionada com o cetorolaco de trometamina (antinflamatório não esteroide), o rimonabanto bloqueia os efeitos placebo, porém, se ela for condicionada com Morfina, o bloqueio desses efeitos pelo rimonabanto não é observado (PECIÑA et al., 2013). Portanto, se o paciente tiver sido exposto a medicamentos não-opioides, o efeito placebo será mediado pelos receptores canabinóides (BENEDETTI, 2014).

Apesar de serem ativados por vias diferentes, os sistemas não-opioides e opioides e seus receptores são ativados juntos e ambos trabalham nos mecanismos de alívio, recompensa da dor e aumentam a tolerância à dor (PECIÑA et al., 2013; VASE; WARTOLOWSKA, 2019; COLAGIURI et al., 2015).

5.3.1.2 Sistema Dopaminérgico

Quando o paciente apresenta um aumento de expectativa, as vias dopaminérgicas são ativadas, e quanto maior a probabilidade de recompensa, mais células dopaminérgicas são acionadas (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; FIORILLO; TOBLER; SCHULTZ, 2003). Neste cenário, maior nível de ativação do receptor de dopamina D1, D2 e D3 foi observado em indivíduos com maiores respostas ao placebo, e por outro lado, pessoas que apresentam maior resposta nocebo possuem menor ativação dopaminérgica e opioide, e a não ativação dos mesmos receptores (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015; BENEDETTI, 2014).

Baseando-se nessas informações, o seguinte mecanismo neurobiológico relacionando a ativação tônica dos neurônios dopaminérgicos e o efeito placebo foi proposto: quando uma interação (por exemplo, sugestão verbal positiva ou a própria administração de um placebo) cria uma expectativa de recompensa, neurônios do córtex pré-frontal são ativados. Essas células enviam neurotransmissores glutamatérgicos excitatórios diretos e impulsos gabaérgicos inibitórios indiretos aos corpos celulares dopaminérgicos, e a ativação destes dois sinais são requisito para sua ativação tônica (TEIXEIRA, 2008; ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008).

Além do córtex pré-frontal, outras regiões do cérebro foram observadas por estarem envolvidas na resposta placebo e são pontuadas na Tabela 2.

Uma diferença importante entre os sistemas opióide e dopaminérgico é que apenas o dopaminérgico tem potencial para fazer parte das respostas placebo em condições além da dor, pois seus mecanismos relacionados à expectativa (recompensa) podem ser apresentados em qualquer condição suscetível ao efeito placebo (BENEDETTI; AMANZIO, 2013).

Quadro 2 – Áreas do cérebro que sofrem influência da via dopaminérgica no efeito placebo.

VIA DOPAMINERGICA	
ÁREA DO CÉREBRO	AÇÃO
Cortex pré-frontal	A transmissão da dor é inibida por um sistema de modulação descendente da dor que se origina no córtex cerebral (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010). O córtex pré-frontal (PFC) apresenta grande concentração de axônios de dopamina originários da área tegmental ventral e da substância negra pars compacta. Estudos mostram mudanças na atividade do córtex pré-frontal durante tarefas que envolvem aprendizado e memória, e danos nessa região provocam redução da capacidade de aprendizado, memória e outros déficits cognitivos. (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; TEIXEIRA, 2008; BENEDETTI et al., 2011).

VIA DOPAMINERGICA	
ÁREA DO CÉREBRO	AÇÃO
Corpo estriado dorsal e corpo estriado ventral	<p>Envolvido na resposta placebo no Parkinson (BENEDETTI; AMANZIO, 2013). Neurônios dopaminérgicos estriatais foram ativados em antecipação à recompensa quando um placebo foi administrado (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015). Foi observado que a resposta motora placebo em pacientes com Parkinson estava relacionada com a liberação de dopamina no corpo estriado dorsal (que possui papel no controle motor) e no corpo estriado ventral (que faz parte do circuito de recompensa) (BENEDETTI; AMANZIO, 2013; FINNISS et al., 2010; TEIXEIRA, 2008).</p> <p>A ativação dos receptores de dopamina D2-D3 no estriado está relacionada à resposta placebo na doença de Parkinson (BENEDETTI, 2014).</p>
Área tegmental ventral	Manda sinais dopaminérgicos para o núcleo accumbens. Neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral se projetam para o núcleo accumbens (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010).
Substância negra pars compacta	Modula a atividade do corpo estriado dorsal e ventral. Possui projeções dopaminérgicas e mantém essas vias em equilíbrio, pela maior ou menor liberação fásica de dopamina (JAHANSHAHI et al., 2006).

VIA DOPAMINERGICA	
ÁREA DO CÉREBRO	AÇÃO
Núcleo Accumbens	<p>Recebe impulsos dopaminérgicos da área tegmental ventral. Foi visto que a capacidade de resposta ao placebo estava relacionada à ativação da dopamina no núcleo accumbens, isso foi avaliado por PET, usando um agonista de receptor de dopamina D2-D3, a Racloprida, onde uma menor ligação de Racloprida nos receptores significa uma maior ligação de dopamina endógena nesses mesmos receptores (ou seja, tem menos sítios de ligação disponíveis para Racloprida) (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008).</p> <p>Outro estudo utilizando o mesmo método, mas marcando a Racloprida com ¹¹C observou também ativação dopaminérgica nos gânglios da base ventrais, incluindo o núcleo accumbens (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; BENEDETTI; AMANZIO, 2013; BENEDETTI et al., 2011).</p> <p>Também foi vista essa resposta do núcleo accumbens em estudos de RNMf, onde essa área recebia entrada dopaminérgica vinda da área tegmental ventral, que está localizada no tronco encefálico (BENEDETTI; AMANZIO, 2013).</p> <p>Grandes respostas ao placebo foram associadas a maior atividade da dopamina e opióides no núcleo accumbens (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008).</p>

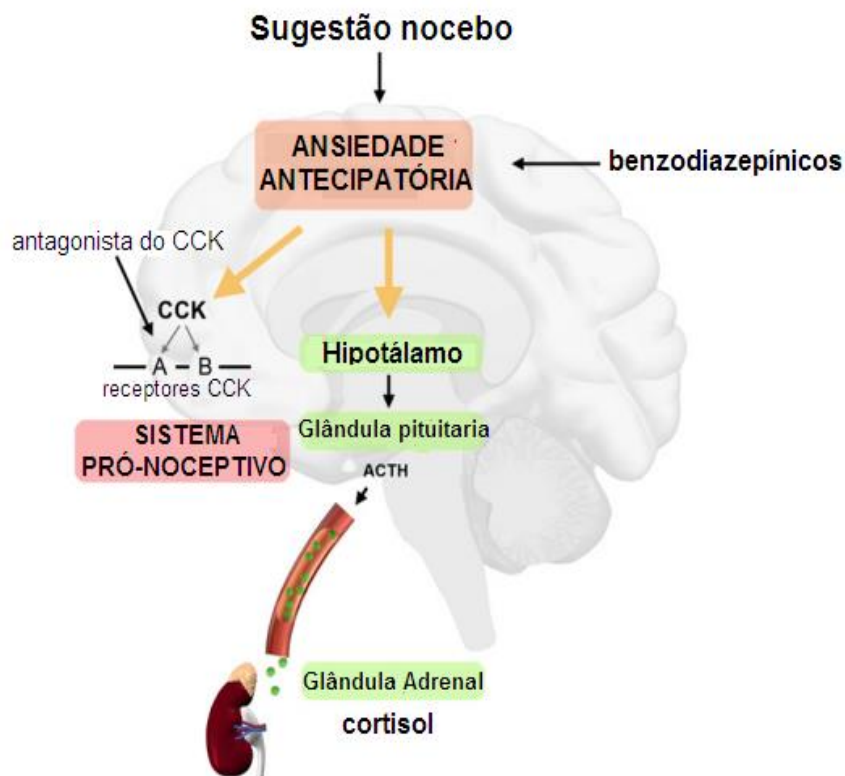
5.3.2 Nocebo

Enquanto o efeito placebo acontece a partir de sugestões verbais e expectativas positivas, o efeito nocebo acontece quando sugestões verbais negativas causam ansiedade antecipatória e estresse, o que gera expectativas negativas frente a um tratamento (Figura 16). Não se sabe muita coisa sobre este efeito, já que para estudá-lo seria necessário induzir expectativas negativas nos pacientes

propositalmente, o que os levaria a sentir mais dor e isso transgride as questões éticas (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; BENEDETTI, 2014; FINNISS et al., 2010). Porém, existem estudos pontuais que se dedicaram à entender o contexto psicossocial e investigar a neurofisiologia e suas implicações na mente e corpo do paciente (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008).

Estudos que utilizaram neuroimagens demonstraram que essas expectativas e sugestões negativas ativam diversas áreas do cérebro, como o córtex cingulado anterior (ACC), PFC, ínsula e tálamo e que quanto maior a expectativa de dor, não só maior a ativação dessas áreas, mas como também há ativação do sistema pro-nociceptivo CCK-érgico e seus receptores CCK-1 e CCK-2 (Figura 16) (ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008). Já a ansiedade antecipatória ativa o eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (eixo HPA) (Figura 16) o que causa o aumento das concentrações plasmáticas do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (POŽGAIN; POŽGAIN; DEGMEčlć, 2014).

Figura 16 - Mecanismo da hiperalgesia pelo efeito nocebo.



Adaptado de ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008.

O sistema CCK-érgico, cujos receptores estão distribuídos nas mesmas áreas cerebrais que os receptores opióides, e o eixo HPA juntos causam a hiperalgesia nocebo e a desativação dos sistemas opióides e dopaminérgicos no NACc, o que potencializa o efeito hiperalgésico (BENEDETTI; CARLINO; POLLO, 2010; BENEDETTI; AMANZIO, 2013; FINNISS et al., 2010).

Já se sabe que o fármaco Proglumida antagoniza o efeito nocebo e potencializa a analgesia placebo, porém, os benzodiazepínicos, que são fármacos ansiolíticos, bloqueiam tanto a hiperalgesia nocebo quando a hiperatividade do eixo HPA, o que prova que o efeito nocebo gera ansiedade (BENEDETTI; AMANZIO, 2013; ENCK; BENEDETTI; SCHEDLOWSKI, 2008; BENEDETTI, 2014).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de compreensão do efeito placebo ao longo da história foi longo e muito importante, já que foi preciso entendê-lo para deixarmos de utilizar terapêuticas que não possuem acuracidade e que chegavam a ser nocivos a saúde, e percebermos que poderia ser utilizado como parte de uma metodologia de implementação de novos métodos de tratamento, sejam eles farmacológicos ou não.

Nota-se que em qualquer cenário onde a resposta placebo ocorra, há um extenso papel do ambiente que envolve o paciente que experiencia tal resposta. Aparentemente, com a ausência de uma sociedade empática e de estímulos que acabam por condicionar o paciente de alguma forma, não seria possível observar qualquer resposta após a administração de uma substância inerte. Tal resposta depende, ainda, da responsividade de cada indivíduo frente a cada estímulo, já que essa característica é individual e se altera individualmente, classificando a população em respondedores e não-respondedores placebo, ou ainda, em pessoas que respondem mais ou menos ao placebo.

Sabendo disso, seria possível prever através de estudos comportamentais e genéticos, quais indivíduos precisariam, por exemplo, de um ajuste de dose de um analgésico para que continuem tendo o mesmo grau de analgesia, já que seu genótipo e fenótipo contribuem naturalmente para uma maior liberação de neurotransmissores envolvidos na analgesia.

São diversas as áreas do cérebro envolvidas para que uma resposta seja observada, e estas áreas refletem diretamente no porquê as doenças mais testadas quando se trata de efeito placebo e nocebo são Doença de Parkinson (DP), Depressão Maior e Analgesia, já que são doenças que envolvem as mesmas vias neuronais que são ativadas nessas respostas: opióide, não-opióide, dopaminérgica e CCK-érgica.

É importante ressaltar que, por mais que haja uma resposta significativa, o placebo não substitui um tratamento farmacológico ativo, mas fazer o uso do efeito placebo, em qualquer tratamento que seja, pode aumentar sua eficácia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMANZIO, Martina et al. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. **Pain**, [s.l.], v. 90, n. 3, p.205-215, fev. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00486-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00486-3).

AMANZIO, Martina; BENEDETTI, Fabrizio. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. **The Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.484-494, 1 jan. 1999. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.19-01-00484.1999>.

ASLAKSEN, Per M. et al. Gender Differences in Placebo Analgesia: Event-Related Potentials and Emotional Modulation. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 73, n. 2, p.193-199, fev. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/psy.0b013e3182080d73>.

BAJCAR, Elżbieta A.; BĄBEL, Przemysław. How Does Observational Learning Produce Placebo Effects? A Model Integrating Research Findings. **Frontiers In Psychology**, [s.l.], v. 9, p.1-8, 24 out. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02041>.

BENEDETTI, Fabrizio. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 25, n. 45, p.10390-10402, 9 nov. 2005. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3458-05.2005>.

BENEDETTI, Fabrizio. Placebo Effects: From the Neurobiological Paradigm to Translational Implications. **Neuron**, [s.l.], v. 84, n. 3, p.623-637, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.023>

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

BENEDETTI, Fabrizio et al. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. **Neuroscience**, [s.l.], v. 147, n. 2, p.260-271, jun. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.020>.

BENEDETTI, Fabrizio et al., Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. **Eur J Neurosci**. 1999;11:625-31.

BENEDETTI, Fabrizio et al. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. **Prevention & Treatment**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-10, 2003. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/1522-3736.6.1.61a>.

BENEDETTI, Fabrizio et al. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor, and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. **The Journal Of Neuroscience**, Turin, v. 10, n. 23, p.4315-4323, 15 maio 2003b

BENEDETTI, Fabrizio; AMANZIO, Martina. Mechanisms of the placebo response. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 26, n. 5, p.520-523, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.006>.

BENEDETTI, Fabrizio; AMANZIO, Martina; MAGGI, Giuliano. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. **The Lancet**, [s.l.], v. 346, n. 8984, p.1231-1231, nov. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92938-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92938-x).

BENEDETTI, Fabrizio; CARLINO, Elisa; POLLO, Antonella. How Placebos Change the Patient's Brain. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.339-354, 30 jun. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.81>.

COLAGIURI, Ben et al. The placebo effect: from concepts to genes. **Neuroscience**, Baltimore, v. 307, n. 1, p.171-190, 27 mar. 2015.

COLLOCA, Luana; BENEDETTI, Fabrizio. How prior experience shapes placebo analgesia. **Pain**, [s.l.], v. 124, n. 1, p.126-133, set. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.005>.

COLLOCA, Luana; BENEDETTI, Fabrizio. Placebo analgesia induced by social observational learning. **Pain**, [s.l.], v. 144, n. 1, p.28-34, jul. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.033>.

COLLOCA, Luana; BENEDETTI, Fabrizio. Placebos and painkillers: is mind as real as matter?. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 6, n. 7, p.545-552, jul. 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1705>.

COLLOCA, Luana et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 3, n. 11, p.679-684, nov. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00908-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00908-1).

CRAEN, Anton J M de et al. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. **Journal Of The Royal Society Of Medicine**, Amsterdam, v. 92, n. 1, p.511-515, jan. 1999.

CZERNIAK, Efrat et al. Manipulating the Placebo Response in Experimental Pain by Altering Doctor's Performance Style. **Frontiers In Psychology**, [s.l.], v. 7, p.1-10, 30 jun. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00874>.

CZERNIAK, Efrat; DAVIDSON, Michael. Placebo, a historical perspective. **European Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 22, n. 11, p.770-774, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.003>.

ENCK, Paul et al. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? **Nature**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.191-204, mar. 2013.

ENCK, Paul; BENEDETTI, Fabrizio; SCHEDLOWSKI, Manfred. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. **Neuron**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.195-206, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030>.

ERNST, Edzard. A historical perspective on placebo. **Clinical Medicine**, Reino Unido, v. 8, n. 1, p.9-10, fev. 2008.

FERREIRA, Flávio Dias et al. Doença de Parkinson: Aspectos Fisiopatológicos e Terapêuticos. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 3, n. 2, p.221-228, ago. 2010.

FIORILLO, C. D.. Discrete Coding of Reward Probability and Uncertainty by Dopamine Neurons. **Science**, [s.l.], v. 299, n. 5614, p.1898-1902, 21 mar. 2003. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1077349>.

FINNISS, Damien G et al. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. **The Lancet**, [s.l.], v. 375, n. 9715, p.686-695, fev. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61706-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61706-2).

FURMARK, T. et al. A Link between Serotonin-Related Gene Polymorphisms, Amygdala Activity, and Placebo-Induced Relief from Social Anxiety. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 28, n. 49, p.13066-13074, 3 dez. 2008. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2534-08.2008>.

FURMARK, Tomas et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 362, n. 3, p.189-192, maio 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.070>.

FRANCONI, Flavia; CAMPESI, Ilaria. Sex and gender influences on pharmacological response: an overview. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.469-485, 24 maio 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2014.922866>.

FRICCHIONE, Gregory; STEFANO, George B.. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. **Med Sci Monit**, Boston, v. 5, n. 11, p.54-65, maio 2005.

GEERS, Andrew L. et al. Reconsidering the role of personality in placebo effects: Dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. **Journal Of Psychosomatic Research**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.121-127, fev. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.08.011>.

GEERS, Andrew L. et al. Further evidence for individual differences in placebo responding: An interactionist perspective. **Journal Of Psychosomatic Research**, [s.l.], v. 62, n. 5, p.563-570, maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.12.005>.

GOEBEL, Marion U. et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. **The FASEB Journal**, [s.l.], v. 16, n. 14, p.1869-1873, dez. 2002. FASEB. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.02-0389com>.

HALL, Kathryn T.; LOSCALZO, Joseph; KAPTCHUK, Ted J.. Genetics and the placebo effect: the placeboome. **Trends In Molecular Medicine**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.285-294, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.009>.

HERRNSTEIN, R. J.. Placebo Effect in the Rat. **Science**, [s.l.], v. 138, n. 3541, p.677-678, 9 nov. 1962. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.138.3541.677>.

HALL, Kathryn T. et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 10, p.1-6, 23 out. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048135>.

HYLAND, Michael E.; WHALLEY, Ben; GERAGHTY, Adam W.a.. Dispositional predictors of placebo responding: A motivational interpretation of flower essence and gratitude therapy. **Journal Of Psychosomatic Research**, [s.l.], v. 62, n. 3, p.331-340, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.006>

JAHANSHAHI, M. et al. The Substantia Nigra Pars Compacta and Temporal Processing. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 26, n. 47, p.12266-12273, 22 nov. 2006. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2540-06.2006>.

JAKLIĆ, Nenad; AUKST-MARGETIĆ, Branka; JAKOVLJEVIĆ, Miro. Does Personality Play a Relevant Role in the Placebo Effect? **Psychiatria Danubina**, Zagreb, v. 25, n. 1, p.17-23, 28 dez. 2012.

KELLEY, John M. et al. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 71, n. 7, p.789-797, set. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/psy.0b013e3181acee12>.

KIRSCH, Irving et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.260-268, 26 fev. 2008. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>.

LA FUENTE-FERNANDEZ, Raul de et al. Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. **American Association For The Advancement Of Science**, Vancouver, v. 293, n. 1, p.1164-1166, 10 ago. 2001.

LA FUENTE-FERNÁNDEZ, Raúl de; SCHULZER, Michael; STOESSL, A.jon. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, [s.l.], v. 56, n. 2, p.67-71, jul. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.019>.

LANDER, Eric S.. Brave New Genome. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 1, p.5-8, 2 jul. 2015. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1506446>.

LEUCHTER, Andrew F. et al. Changes in Brain Function of Depressed Subjects During Treatment With Placebo. *American Journal Of Psychiatry*, [s.l.], v. 159, n. 1, p.122-129, jan. 2002

LEDENT, Catherine et al. Unresponsiveness to Cannabinoids and Reduced Addictive Effects of Opiates in CB1 Receptor Knockout Mice. **Science**, Bruxelles, v. 283, n. 1, p.401-404, 15 jan. 1999.

LEVINE, J. D. et al. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. **Nature**, [s.l.], v. 272, n. 5656, p.826-827, abr. 1978. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/272826a0>.

LEVINE, Jon D.; GORDON, Newton C.. Influence of the method of drug administration on analgesic response. **Nature**, [s.l.], v. 312, n. 5996, p.755-756, dez. 1984. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/312755a0>.

LUND, Karen et al. The magnitude of placebo analgesia effects depends on how they are conceptualized. **Journal Of Psychosomatic Research**, [s.l.], v. 79, n. 6, p.663-668, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.05.002>.

MACEDO, Ana; FARRÉ, Magí; BAÑOS, Josep-e. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 59, n. 4, p.337-342, 1 ago. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-003-0612-4>.

MAYBERG, Helen S. et al. The Functional Neuroanatomy of the Placebo Effect. **American Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 159, n. 5, p.728-737, maio 2002. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.728>.

MORENO, Carlos B.; GUTIÉRREZ, Angela M.. Placebos, neuropathic pain and gender. **Acta Neurol Colomb**, Bogotá, v. 28, n. 2, p.76-79, jun. 2012.

PECIÑA, M et al. FAAH selectively influences placebo effects. **Molecular Psychiatry**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.385-391, 17 set. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2013.124>.

PECIÑA, Marta et al. Personality Trait Predictors of Placebo Analgesia and Neurobiological Correlates. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 38, n. 4, p.639-646, 16 nov. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2012.227>.

PEREIRA, Danilo Assis; FARNESE, Carolina. Efeito placebo, efeito nocebo e psicoterapia: correlações entre os seus fundamentos. *Universitas Ciências da Saúde*, Brasília, v. 2, n. 1, p.69-90, jun. 2004.

POŽGAIN, Ivan; POŽGAIN, Zrinka; DEGMEčlć, Dunja. PLACEBO AND NOCEBO EFFECT: A MINI-REVIEW. **Psychiatria Danubina**, Zagreb, v. 26, n. 2, p.100-107, abr. 2014.

POLLO, Antonella et al. Placebo analgesia and the heart. **Pain**, [s.l.], v. 102, n. 1, p.125-133, mar. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00345-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00345-7).

POLLO, Antonella et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. **Neuroreport**, [s.l.], v. 13, n. 11, p.1383-1386, ago. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200208070-00006>.

PRICE, Donald D. et al. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. **Elsevier**, Florida, v. 83, n. 1, p.147-156, mar. 1999.

PRICE, Donald D.; FINNISS, Damien G.; BENEDETTI, Fabrizio. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. **Annual Review Of Psychology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.565-590, jan. 2008. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>.

PRICE, Donald D. et al. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. **Pain**, [s.l.], v. 127, n. 1, p.63-72, jan. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.001>.

ROCHA, Miguel G.; COELHO, Rui. Placebo - Compreender a Cura pelo Nada. Revista Portuguesa de Psicossomática, Porto, v. 5, n. 2, p.141-154, dez. 2003.

SAURO, Marie D.; GREENBERG, Roger P.. Endogenous opiates and the placebo effect. **Journal Of Psychosomatic Research**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.115-120, fev. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.07.001>.

SOARES, Carina Pacheco. O Efeito Placebo. 2002. 26 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Biológicas, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002.

SCHWEINHARDT, P. et al. The Anatomy of the Mesolimbic Reward System: A Link between Personality and the Placebo Analgesic Response. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 29, n. 15, p.4882-4887, 15 abr. 2009. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.5634-08.2009>.

ŚWIDER, Karolina; BaBEL, Przemysław. The Effect of the Type and Colour of Placebo Stimuli on Placebo Effects Induced by Observational Learning. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 6, p.1-8, 30 jun. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158363>.

SYSKO, Robyn; WALSH, B. Timothy. A Systematic Review of Placebo Response in Studies of Bipolar Mania. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 68, n. 08, p.1213-1217, 15 ago. 2007. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0807>.

TEIXEIRA, Marcus Zulian. Bases Psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: Evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 1, p.13-18, out. 2008.

VAMBHEIM, Sara M; FLATEN, Magne Arve. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. **Journal Of Pain Research**, Trondheim, v. 10, n. 1, p.1831-1839, 31 jul. 2017.

VASE, Lene et al. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. **Pain**, [s.l.], v. 105, n. 1, p.17-25, set. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00073-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00073-3).

VASE, Lene; WARTOLOWSKA, Karolina. Pain, placebo, and test of treatment efficacy: a narrative review. **British Journal Of Anaesthesia**, [s.l.], v. 123, n. 2, p.254-262, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.040>.

VERNE, Nicholas G. et al. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. **Pain**, [s.l.], v. 105, n. 1, p.223-230, set. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00210-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00210-0).

Wagner TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolic A, Casey KL, Davidson Rj, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. **Science**. 2004;303:1162-7.

WALSH, B. Timothy et al. Placebo Response in Studies of Major Depression. **Jama**, [s.l.], v. 287, n. 14, p.1840-1847, 10 abr. 2002. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.14.1840>.

WEIMER, Katja; COLLOCA, Luana; ENCK, Paul. Age and Sex as Moderators of the Placebo Response - An Evaluation of Systematic Reviews and Meta-Analyses across Medicine. **Gerontology**, [s.l.], v. 61, n. 2, p.97-108, 22 nov. 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000365248>.

WHITE, Peter et al. The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. **Pain**, [s.l.], v. 106, n. 3, p.401-409, dez. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2003.08.013>.

ZUBIETA, J.-k.. Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on Mu-Opioid Receptors. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 25, n. 34, p.7754-7762, 24 ago. 2005. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0439-05.2005>.