

---

## Como a expectativa pode alterar as respostas a uma doença: efeitos placebo e nocebo

Cristina Setim Freitas \*

Por definição, o placebo é uma substância inerte, sem propriedades farmacológicas, que é administrada a uma pessoa ou grupo de pessoas, como se ela tivesse propriedade terapêutica. O efeito placebo pode ser definido como a melhora ou desaparecimento dos sintomas de um paciente em resposta ao uso de substâncias ou fatores aparentemente inertes (comprimidos inertes, sugestão verbal ou visual, ultra-som, cirurgia fictícia, entre outros). O termo placebo tem origem do latim (*placere*) e é traduzido como agradar ou fazer bem. O efeito nocebo é o contrário do efeito placebo, ou seja, fatores ou substâncias inertes que possam desencadear uma resposta negativa, culminando na piora do paciente. Do verbo *nocere* (também do latim) foi criada a palavra nocebo, que seria uma analogia ao placebo e significa: causar dano, fazer mal.

A resposta ao placebo ou o efeito placebo muitas vezes foi considerado como um incômodo na pesquisa básica e, em particular, na pesquisa clínica. No entanto, evidências científicas recentes têm demonstrado que os efeitos placebo e nocebo resultam de processos altamente ativos no cérebro, que são mediados por mecanismos psicológicos, como a expectativa e o condicionamento.

Nos últimos anos, uma atenção crescente às crenças e expectativas associadas com procedimentos terapêuticos tem sido observada. Eles têm um papel de destaque na saúde humana. De fato, as expectativas são conhecidos fatores para a formação de respostas placebo e nocebo, produzindo mudanças subjetivas e fisiológicas no organismo. O primeiro ensaio clínico placebo-controlado foi realizado em 1799 e já trazia importantes ensinamentos para a ciência médica, demonstrando “a maravilhosa e poderosa influência das paixões da mente sobre o estado e os distúrbios do corpo”.

A pesquisa mostra que a esperança de melhorar, quer por sugestão verbal ou por experiências de aprendizagem, resulta em menor dor e sofrimento. Há também estudos mostrando a intrigante importância e a utilidade do placebo em situações clínicas. Em contraste, existem bem menos informações disponíveis sobre o efeito nocebo.

Atualmente, já existe o reconhecimento de que os efeitos placebo e nocebo são verdadeiros e não artefatos de deficiências metodológicas. Também é evidente que os mecanismos subjacentes a estes fenômenos não são unitários, mas variam em função da especificidade contextual e individual.

Todos os tratamentos médicos ocorrem em um contexto particular, incluindo as atitudes do médico, os fatores psicossociais que afetam a relação terapêutica e as expectativas do paciente, desejos e esperanças. Algumas evidências indicam que, pelo menos em algumas circunstâncias, a eficácia terapêutica é, em parte, atribuível à concordância entre o tratamento proposto e os sistemas de crença do paciente.

Pesquisadores rotineiramente tentam incluir grupos placebo em ensaios clínicos, porém sem conhecer o mecanismo do próprio placebo e, conseqüentemente, não sabem o que pode acontecer no grupo controle com placebo. Assim, na prática clínica, o placebo se tornou uma questão muito debatida, que provoca desconforto, desilusão, e muitas vezes confundida com charlatanismo.

Em relação à dor, enquanto a analgesia por placebo representa essencialmente um fenômeno em que uma substância ou ação inane promove uma redução na sensação e percepção da dor, o efeito nocebo representa um fenômeno hiperalgésico oposto à analgesia induzida por placebo, caracterizado por um agravamento de sintomas ou pela falta consistente da alteração de sintomas após a administração de um agente conhecidamente eficaz.

O efeito placebo tem sido extensivamente estudado no que diz respeito aos mecanismos bioquímicos, celulares e anatômicos em diferentes sistemas e condições, tais como dor, distúrbios motores, depressão, entre outras. Entretanto, a maioria do conhecimento sobre o efeito placebo vem do campo da dor, no qual abordagens neurofarmacológicas e técnicas de imagens cerebrais têm sido muito utilizadas. Em contraste, os mecanismos neurobiológicos do efeito nocebo têm sido menos investigados, apesar de serem tão interessantes como as do efeito placebo e extremamente úteis na investigação da dor.

Atualmente, alguns estudos sugerem mecanismos neurofisiológicos que medeiam os fenômenos placebo e nocebo relacionados a dor. O efeito placebo tem como mediadores os opióides endógenos, que atingem altas concentrações no líquido (líquido cérebro-espinhal). Vários experimentos confirmam esta hipótese através do bloqueio do efeito placebo analgésico por administração de naloxona (antagonista de receptores opióides). Também se discute que a expectativa pela diminuição da dor possa estimular a liberação dos opióides endógenos (como por exemplo, as endorfinas). Com menor peso, ainda se discute a possibilidade de que o efeito placebo analgésico possa ocorrer através da estimulação de circuitos dopaminérgicos e inibição de respostas dependentes de prostaglandinas e colicistocinina. Além disso, experimentos utilizando análise de neuroimagens através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) em voluntários que receberam placebo e remifentanil (agonista opióide), mostraram que após a aplicação de um estímulo térmico nocivo (dor induzida pelo calor), áreas cerebrais específicas foram ativadas, o que sugere uma relação direta entre os dois tipos de analgesia.

O efeito nocebo parece estar relacionado com a liberação de colecistocinina (CCK), um neuro-hormônio encontrado em abundância no sistema nervoso central, já que a hiperalgesia induzida pela expectativa pode ser bloqueada pela administração de proglumida (antagonista do receptor CCK). Vários autores têm descrito o papel dos receptores CCK no efeito nocebo, uma vez que estes receptores estão intimamente relacionados com o sistema opióide, apresentando padrões semelhantes de distribuição espinal e supra-espinal. Além disso, tem sido sugerido que o aumento da dor observada durante um tratamento nocebo é primariamente resultante do aumento da ansiedade. No entanto, esta hipótese é parcialmente baseada em resultados de pesquisas realizadas com animais que mostram que a CCK tem propriedades ansiogênicas.

Com base nos estudos neurofisiológicos realizados para desvendar os segredos dos efeitos placebo e nocebo, podemos concluir que essas respostas não são tendenciosas e sim produtos de processos neurofisiológicos que modulam a integração dos sinais nociceptivos no sistema nervoso central. Desta forma, os pesquisadores envolvidos com estes estudos sugerem que o efeito placebo na clínica não deve ser evitado, pelo contrário, deve ser estimulado, a fim de aumentar a eficácia dos tratamentos propostos. Da mesma forma, o objetivo não deve ser o de criar falsas expectativas, mas sim aumentar a confiança no tratamento proposto. Cuidados especiais devem ser tomados para evitar a criação de influências negativas, expectativas de hiperalgesia ou expectativas de falta de efeito a partir de propostas de tratamento.

Também se pode salientar que uma melhor compreensão da neurobiologia das respostas placebo e nocebo formarão a base para a concepção de protocolos de comportamento que podem ser empregados como terapia de suporte, juntamente com um regime farmacológico padrão, com o objetivo de maximizar os resultados terapêuticos em benefício do paciente.

Do ponto de vista da investigação, o conhecimento emergente sobre o placebo continua a lançar dúvidas sobre a adequação de desenhos experimentais duplo-cegos controlados por placebo para avaliar a eficácia de tratamentos (sobretudo em técnicas

---

de intervenção ou cirurgia). Existe a sugestão da introdução da hiperalgesia nocebo na investigação de novos medicamentos com potencial efeito analgésico.

Esperamos que os próximos anos sejam caracterizados por uma compreensão mais profunda de ambos os fenômenos placebo e nocebo, que por sua vez, possam nos dar o conhecimento necessário para a compreensão de muitos aspectos da biologia humana.

Concluindo, o conjunto da literatura que cerca o tema placebo e nocebo, até o momento, parece indicar que “nós experenciamos o que nós esperamos”!

## Referências

- Goffaux P, Léonard G, Marchand S, Ra-ienville P. *Placebo analgesia*. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH (eds). *Pharmacology of Pain*. IASP Press, Seattle, 2010, pp 451-473;
- De Craen AJ, Kaptchuk TJ, Tijssen JC, Kleijnen J. *Placebos and placebo effects in medicine: historical overview*. *J R Soc Med*. 92: 511-515, 1999;
- Baleeiro, EM; Baleeiro CO. *O efeito placebo e o efeito nocebo nos procedimentos terapêuticos*. *Rev. Bras. Med.* 57 (4): 2000;
- Crombez G, Wiech K. *You may (not always) experience what you expect: In search for the limits of the placebo and nocebo effect*. *Pain*, 2011 (in press);
- Manchikanti L, Giordano J, Fellows B, Hirsch JA. *Placebo and Nocebo in Interventional Pain Management: A Friend or a Foe – Or Simply Foes?* *Pain Physician* 14:E157-E175, 2011;
- Teixeira MZ. *Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente*. *Rev Assoc Med Bras.* 55(1): 13-8, 2009;
- Colloca L, Millerb FG. *Role of expectations in health*. *Current Opinion in Psychiatry*. 24:149-155, 2011.

---

\* Bióloga, Doutora em Farmacologia, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP