

# A Dor e o efeito Placebo

## *Pain and the Placebo Effect*

Jorge Tavares

Professor Catedrático e Chefe de Serviço  
Serviço de Anestesiologia, Faculdade de Medicina e Hospital S. João, Porto

13

### Resumo

O placebo, o estado de espírito do doente, as suas atitudes e crenças face ao sofrimento e o estilo da relação entre médico e doente são alguns dos potenciais factores que interferem na relação entre a intensidade da agressão e a do sofrimento. O efeito placebo deve-se a mecanismos psicológicos (a intensidade do sofrimento é igual, a sua leitura pelo doente é que é diferente) ou neurobiológicas (redução real do sofrimento por activação de mecanismos endógenos). A naloxona reverte o efeito analgésico do placebo e estudos experimentais e clínicos apontam para a intervenção do sistema opióide endógeno nesse efeito. A imagiologia funcional cerebral humana (tomografia de emissão de positrões e ressonância magnética funcional) tem confirmado estes resultados. O uso clínico do placebo como medicamento activo é defendido por alguns médicos, mas a análise sistemática dos resultados publicados não valida a justificação médica do seu uso clínico intencional como analgésico. O uso clínico intencional do placebo como analgésico não é considerado ético. O placebo só tem justificação ética como parte de estudos de eficácia terapêutica.

**Palavras Chave:** Dor, Placebo, Sistema opióide endógeno.

### Abstract

*Placebo, patient state of mind, attitudes and beliefs, as well as the interaction between the patient and his doctor are some of the factors that make the intensity of suffering not related to the intensity of noxious stimuli. Psychological and neurobiological mechanisms are responsible for the disruption of this relationship. According to psychological mechanisms, there is no real suffering decrease, only its different learning by the patient as a result of expectancy or conditioning. In neurobiological mechanisms, the endogenous opioid system activation by placebo results in a real pain decrease. Placebo analgesic effects are reverted, at least partially, by naloxone. Human cerebral functional imaging confirms the previous clinical and experimental results indicating that placebo activates the inhibitory endogenous opioid descending system as well as cortical and subcortical zones related to the affective and cognitive aspects of pain. Clinical use of placebo as an active therapy is defended by some results, although not by all them, namely by a systematic review of published data and by ethical statements. Placebo continues to be considered absolutely necessary in clinical trials.*

**Keywords:** Pain, Placebo, Endogenous opioid system.

Rodapé da 1ª página: Texto baseado na intervenção no VII Fórum da Dor das Ilhas Atlânticas, a convite da Drª Conceição Nascimento (Horta, Junho 2006).

#### CORRESPONDÊNCIA:

Jorge Tavares  
Anestesiologia, Faculdade de Medicina  
4200-319 Porto  
jtavares@med.up.pt  
Tel. (00351) 225 513 620 / Tlm. 936 352 553

## Introdução

A relação entre a intensidade da agressão e a do consequente sofrimento não é directa e varia de acordo com diversos tipos de influências. Esta constatação tem constituído um dos pilares em que assenta o desenvolvimento da investigação clínica e experimental da dor.

A interferência com o sofrimento sem que haja alteração da intensidade do estímulo nóxico significa que as características do doente, as características do médico e as características da relação entre ambos podem influenciar as queixas dos doentes e a sua avaliação.

O conceito de placebo implica a tomada de uma forma farmacêutica igual à do medicamento activo mas que, embora o não seja, é capaz de provocar os seus efeitos, no todo ou em parte. Para que o placebo funcione, é condição indispensável que o doente acredite ou tenha a expectativa de que ele vai produzir os efeitos benéficos que pretende.

Este fenómeno situa-se assim no âmbito mais amplo da possível modulação da experiência sensorial pelo estado de espírito, pelas atitudes e pelas crenças de cada um em relação à sua saúde em geral e à sua dor em particular. Esta modulação não é exclusiva do sofrimento e também é reconhecida para a depressão e para a esquizofrenia, por exemplo. É assim uma questão que interessa à população em geral, na convicção de que tem baixo custo e pode ser usado como medicamento activo. Muitos médicos, no entanto, levantam sérias dúvidas clínicas e éticas a esta possibilidade.

O interesse dos médicos e investigadores sobre o fenómeno placebo centra-se no facto de ele constituir uma porta aberta para o estudo dos processos de controlo endógenos que dão forma à percepção, aos afectos e à motivação e do como estes processos de controlo interno interactuam com tratamentos activos.

O exercício actual da medicina caracteriza-se pela necessidade de aplicação de guidelines e pelo condicionamento das decisões médicas pela evidência. Estes factos podem contribuir para uma

despersonalização da sua intervenção. No entanto, o conhecimento científico da acção do placebo e dos mecanismos, da influência do estado de espírito, das atitudes e das crenças na intensidade do sofrimento, credibilizam a importância da relação do médico com o seu doente.

Daqui a necessidade, hoje universalmente reconhecida, de fundamentar o estudo de medicamentos organotrópicos com o recurso ao placebo, isto é, a formas farmacêuticas iguais e inertes, usadas nas mesmas circunstâncias que os produtos activos e que servem para enganar os doentes com medicamentos que parece que são e não são, mas que eles não sabem se são ou não são.

Os investigadores que contactam com o doente são colocados em igual situação pois o conhecimento puro e simples de se o doente está perante o placebo ou o medicamento activo é susceptível de interferir com a resposta: a dupla ocultação é indispensável para dar consistência aos estudos com analgésicos (e também com outros fármacos organotrópicos).

O efeito analgésico do placebo é um dado assente. Na prática clínica, a resposta placebo é um componente de qualquer intervenção terapêutica analgésica. Interessa saber quais os seus mecanismos de acção analgésica, as eventuais relações destes com outros que estão envolvidos no efeito de analgésicos e qual a eficácia do seu uso no tratamento da dor.

## Mecanismos da acção analgésica do placebo

As hipóteses avançadas para explicar a analgesia provocada pelo placebo baseiam-se na intervenção de mecanismos psicológicos, por um lado e de mecanismos neurobiológicos, por outro. Há hoje tendência para considerar que se não trata de mecanismos alternativos, antes que podem coexistir integradamente, na demonstração da complexidade da interacção entre a mente e o corpo: a expectativa do alívio da dor, função complexa, é capaz de interagir com sistemas bioquímicos endógenos e produzir efeitos analgésicos.

Os mecanismos psicológicos da analgesia do placebo são fundamentalmente o condicionamento e a

expectativa (Finiss & Benedetti, 2005). Segundo o mecanismo de condicionamento, um estímulo previamente neutro (as circunstâncias em que está o doente, por exemplo), através do emparelhamento com um estímulo não condicionado (o do medicamento activo) é capaz de provocar uma resposta. São numerosos os trabalhos, clínicos mas sobretudo animais, que fundamentam este mecanismo com o uso de opióides e não opióides.

Os mecanismos de expectativa baseiam-se na convicção que o doente tem em relação à eficácia do tratamento. Segundo qualquer uma destas explicações psicológicas, o placebo não provoca uma diminuição real da dor sentida, apenas uma diferente valorização (em baixa) do (mesmo) sofrimento, em que intervém a redução da ansiedade e o desejo (ou o interesse) de ser simpático com o médico.

As explicações neurobiológicas referem que se trata de um verdadeiro reflexo condicionado, em que o doente se habituou a considerar que o medicamento, tal como o tomador o vê e as circunstâncias da sua administração resultam em alívio do sintoma dor. Assim, mesmo quando o medicamento não contém princípio activo mas mantém o seu aspecto exterior e é administrado nas mesmas circunstâncias, os fenómenos neurobiológicos característicos do efeito analgésico são também activados, total ou parcialmente.

O grande fundamento para esta explicação resulta da verificação de que a analgesia provocada pelo placebo é total ou parcialmente antagonizada pela naloxona (Levine e col, 1978), o que preenche uma condição para que se possa concluir por uma activação do sistema opióide endógeno. O placebo é capaz de provocar depressão respiratória, a qual é igualmente antagonizada pela naloxona (Benedetti e col, 1999). Embora menos estudados, há outros sistemas endógenos que podem igualmente estar envolvidos na analgesia pelo placebo (Benedetti e col, 2003). A resposta placebo depende da experiência anterior mediada por sub-sistemas específicos, capazes de serem activados durante a aprendizagem.

Os estudos imagiológicos cerebrais funcionais humanos, como a tomografia de emissão de positrões (PET) e a ressonância magnética funcional (fMRI) confirmaram o papel dos opióides endógenos na analgesia pelo

placebo.

As regiões activadas pela injeção de opióide ou de placebo são as mesmas no córtex cingulado anterior e tronco cerebral em locais da via descendente moduladora da dor com mediação opióide (Petrovic P. e col, 2002). A intensidade dessa activação é correlacionável com a intensidade do efeito analgésico. A activação do córtex prefrontal dorsolateral antecipa a analgesia do placebo e acompanha a activação do córtex cingulado anterior, evidenciando que os placebos alteram a percepção da dor (Wagner e col, 2004). A analgesia pelo placebo depende do aumento da conectividade entre o córtex cingulado anterior e estruturas sub-corticais (como as amígdalas e a substância cinzenta periaquedutal) que são fundamentais para a inibição descendente da nocicepção (Bingel e col, 2006).

Todo este conjunto de trabalhos tem vindo a acumular evidência no sentido de verificar que o placebo não interfere apenas com a dimensão sensorial-discriminativa da dor, mas também com a afectiva e a cognitiva (Wager e col, 2004). O placebo diminui a activação que a estimulação nóxica provoca na ínsula, no córtex cingulado anterior, no tálamo dorsomedial (relacionada com respostas emocionais) e no córtex parahipocampo (relacionado com a ansiedade). O conhecimento dos mecanismos de ligação entre a actividade mental e o sofrimento poderá ajudar a planear novas estratégias analgésicas.

## O uso terapêutico do placebo

Os placebos revelam um tão alto grau de eficácia numa larga margem de condições clínicas, como a dor, a asma, o aumento das pressões arteriais e mesmo o enfarte de miocárdio, que pode ser interpretado como um verdadeiro efeito terapêutico em 35% dos casos (Beecher, 1955). Esta convicção sobre a eficácia terapêutica do placebo foi comprovada por vários trabalhos ao longo dos anos (Kienle & Kiene, 1997), embora estes resultados nem sempre tenham sido clinicamente comprovados. A metodologia clínica usada (uso de placebo seguido de não tratamento no mesmo doente ou randomização de doentes em 2 grupos, um que recebe placebo e outro que não recebe tratamento) parece estar na base da divergência dos resultados.

O consentimento informado para receber um tratamento com placebo tem sido questionado com o fundamento de que é susceptível de invalidar o seu efeito. No entanto, doentes informados que estão a receber um placebo respondem ao placebo com resposta terapêutica (Pollo e col, 2001)

16

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos em que os doentes com várias condições clínicas foram submetidos de forma randomizada ao tratamento com placebo ou a não tratamento (Hróbjartsson & Gotzsche, 2001 e 2004) incluiu 114 trabalhos na sua primeira parte e 52 na segunda. Os autores concluíram que a evidência de um pequeno efeito do placebo sobre a dor referida pelos doentes, consistente no tempo, não podia ser distinguida de eventuais enfiamentos.

O Comité de Ética da American Pain Society tomou posição sobre o uso de placebos na prática clínica (Sullivan M & col, 2005). São suas recomendações que o uso enganoso de placebos não é ético, que o seu uso apenas é justificado no decurso de ensaios clínicos sobre eficácia terapêutica e em indivíduos que deram consentimento, que quem dá placebos aos doentes tem a obrigação ética de assegurar que eles não são usados para punição, de forma enganosa ou em tratamentos de longa duração e que o consentimento informado é também essencial nas situações terapêuticas que envolvem placebos.

# Bibliografia

Beecher HK (1955). The powerful placebo. *JAMA* **12**:1602-6

Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I (2003). Conscious expectations and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo / nocebo responses. *J Neurosci* **23**: 4315-23

Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büfchel C (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* **120**: 8-15

Finniss DG, Benedetti F (2005). Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* **114**: 3-6

Hróbjartsson A, Gotzsche PC (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New Engl J Med* **344**:1594-602

Hróbjartsson A, Gotzsche PC (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *J Intern Med* **256**:91-100

Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978). The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* **2**: 654-7

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M (2002). Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* **295**: 1737-40

Sullivan M, Terman GW, Peck B, Correl D, Rich B, Clark WC, Latta K, Lebovits A, Gebhart G (The American Pain Society Ethics Committee). APS Position and statement of the use of placebos in pain management. *J Pain* **6**: 215-7

Pollo A, Amanzio M, Benedetti F, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* **93**: 77-84

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose MR, Cohen JD (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* **303**: 1162-7