# PLACEBO – COMPREENDER A CURA PELO NADA

Miguel G. Rocha* e Rui Coelho**

***Resumo***

*Desde longa data que o placebo se rodeou de grande polémica. A sua definição, nem sempre consensual; os seus efeitos, difíceis de comprovar e objectivar; e os seus mecanismos de acção até agora praticamente desconhecidos justificam bem a discussão gerada em seu torno. Actualmente, novos estudos e métodos imagiológicos vieram acender uma luz sobre os mecanismos por detrás do placebo.*

*Este artigo tem como objectivo rever os conhecimentos sobre este tema dando um enfoque especial às novas descobertas nesta área.*

***Palavras-chave:*** *Placebo; Efeito placebo; Mecanismos do placebo.*

## INTRODUÇÃO

É grande a polémica gerada em torno do Placebo, do seu efeito e dos eventuais mecanismos de acção. Etimologicamente placebo, é a conjugação do verbo latino *placere* (agradar) no futuro e na 1ª pessoa = (eu) agradarei. Este termo aparece primeiramente na Bíblia sendo utilizado no sentido de agradar a Deus. Posteriormente foi tomando um sentido mais pejorativo, exprimindo complacência e bajulação. Só no fim do século XVIII, início do século XIX o termo placebo, já não como verbo mas antes como substantivo, foi integrado no vocabulário médico com o significado com o qual é actualmente conotado de medicamento prescrito mais para agradar do que para beneficiar o doente.

* Médico do Internato Geral do Hospital Geral de Santo António.

** Chefe de Serviço de Psiquiatria no Hospital de São João. Professor associado de Psiquiatria e Saúde Mental na Faculdade de Medicina do Porto.

Fora do contexto dos ensaios clínicos modernos, "placebo" tem sido um termo reservado para caracterizar as práticas *"substandard"* de outras áreas menos credíveis ou com menores bases científicas da Medicina, se não mesmo como logros ou fraudes. Poucos são os médicos que admitem usar placebos na sua prática clínica, com conhecimento desse facto. Na realidade, algumas terapêuticas desapropriadas ou em dosagem inferior à eficaz podem estar a agir unicamente como placebo.

Outro factor interessante a referir tem a ver com a pressão gerada pela expectativa de que o médico tenha "algo" para prescrever ao doente, sendo o exemplo muito comum a utilização de vitaminas nas mais diversas situações a evidência da presença de placebos na medicina contemporânea.

Nas últimas décadas, a reputação do placebo como logro, sofreu uma reconstrução considerável. Para os adeptos das medicinas alternativas, ele representa a justificação da auto-cura gerada pela relação mente-corpo.

Na vertente clássica da Medicina começa-se agora a incentivar o uso mais eficaz do efeito de cura inerente ao placebo, tentando uma abordagem mais empática e atenciosa na relação médico-doente. No entanto, na investigação médica ainda há a tendência para ver o efeito placebo como um incómodo ou ruído de fundo que só perturba os ensaios clínicos experimentais e que, portanto, deve ser eliminado a todo o custo. Só recentemente se tem começado a investigar seriamente o efeito placebo em si e o seu papel, em vez de o usar como balança de teste em ensaios clínicos a novas terapêuticas.

Sendo este efeito um dos fenómenos mais comuns observados na Medicina (os exemplos abundam), é também um dos mais misteriosos pelo quanto de desconhecido nele reside, revestindo-se de grande importância uma análise mais detalhada do fenómeno.

O efeito placebo é considerável. Num estudo realizado na Universidade de Harvard[1], testou-se a sua eficácia numa ampla gama de perturbações, incluindo dor, hipertensão arterial e asma. O resultado foi impressionante: cerca de 30 a 40% dos pacientes obtiveram alívio com o uso do placebo!

Este efeito não se limita a medicamentos, podendo aparecer em qualquer procedimento médico. Numa pesquisa sobre o valor da cirurgia de *bypass* da artéria mamária interna – artérias coronárias no tratamento da angina de peito, foi usado o placebo que consistia em anestesiar o paciente e fazer uma incisão na pele – cirurgia placebo. Os resultados foram surpreendentes: dos pacientes operados ficticiamente 80% melhoraram, enquanto que os que foram operados de verdade apenas 40% revelaram melhoria[2]. Por outras palavras: o placebo funcionou melhor que a cirurgia!

## ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE TERAPÊUTICA EM GERAL

Na análise do placebo devemos ter em linha de conta determinados aspectos gerais; isto é, quando uma terapêutica é implementada a um paciente, esta pode ter vários efeitos. Alguns deles dependem directamente da terapêutica, por ex., da acção farmacológica do medicamento. Outros, porém, não estão vinculados directamente à terapêutica (à farmacologia do medicamento), mas também podem aparecer quando se administra uma terapêutica inerte como por ex., uma substância farmacologicamente inactiva. É o que denominamos por "efeito placebo". De um modo geral os efeitos de uma terapêutica podem ser subdivididos em dois tipos, os específicos e os não específicos, encontrando-se o efeito placebo dentro dos efeitos não específicos. No Quadro 1 são apresentados alguns exemplos de efeitos de ambos os grupos.

Para fazermos a análise de uma terapêutica (neste caso medicamentosa) existem pontos fulcrais que devemos respeitar, nomeadamente os referidos no Quadro 2.

Finalmente, antes de podermos estimar o poder do efeito placebo, outra questão se levanta, e prende-se com os possíveis factores de confusão que frequentemente se encontram e os

QUADRO 1 – **EFEITOS TERAPÊUTICOS ESPECÍFICOS E NÃO ESPECÍFICOS – ALGUNS EXEMPLOS**

| **Efeitos terapêuticos** | |
|---|---|
| ***Específicos*** | ***Não específicos*** |
| • Dose | • História natural da doença |
| • Via de administração | • Remissão espontânea |
| • Estado pré-tratamento do organismo | • Regressão à média |
| • Tempo | • Meio |
| • Farmacologia e farmacocinética | • Variabilidade inter-individual e intra-individual |
| • Interacções | • **Placebo** |
| • … | • Expectativas de mudança |
| | • Crença no tratamento |
| | • Suporte social |
| | • Relação médico-doente |
| | • Características não farmacológicas do medicamento (cor, tamanho, textura, sabor, cápsula/comprimido, via de administração*,…) |
| | • … |

**Via de administração – no sentido do seguinte exemplo: um dado placebo é menos eficaz por via oral do que por via injectável (e ambos menos eficazes que uma cirurgia placebo).*

QUADRO 2 – **COMPONENTES A CONSIDERAR NA ANÁLISE DE UMA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA**

| ***Componentes para a análise da terapêutica*** |
|---|
| • Farmacogenética |
| • Farmacocinética |
| • Farmacodinâmica |
| • Efeito inespecífico devido ao medicamento |
| • Efeito inespecífico devido ao acto médico |
| • Efeito Hawthorne – melhoria que deriva do simples facto de um indivíduo ser submetido a observação clínica |
| • Efeito de regressão à média – a variação sintomatológica e analítica de uma doença estabilizada tende a regressar para valores médios |

*Adaptado de MacDougal, 2001.*

QUADRO 3 – **FACTORES DE CONFUSÃO PARA A ESTIMAÇÃO DO PODER DO PLACEBO**

| ***Factores de confusão independentes do placebo*** |
|---|
| • Melhoria espontânea |
| • Flutuação dos sintomas (particularmente regressão à média) |
| • Efeitos benéficos do tratamento adicional/ou da atenção médica aumentada durante o estudo |
| • Viés de escala na medição de "outcomes" (resultados, desfechos) subjectivos (ex. escala para benefícios maior que para deterioração da situação) |
| • Respostas de delicadeza ou subordinação experimental (o participante sabendo a resposta desejada pode reportar benefícios quando estes não ocorreram) |

*Adaptado de Hart,1999*

quais temos de despistar para a nossa avaliação poder ser correcta (Quadro 3).

## NOÇÕES BÁSICAS

São vários os conceitos envolvidos neste tema e a justificação prende-se, essencialmente, com a existência de várias Escolas que têm investigado o efeito placebo. Desta forma torna-se importante procedermos a uma breve sistematização de conceitos.

Podemos definir *placebo* como qualquer tratamento desprovido de acção terapêutica específica sobre a doença ou os sintomas do doente, mas que de alguma forma provoca efeito sobre este, desde que o doente esteja convencido da sua eficácia. Etimologicamente, como já referido, este termo vem do Latim *placeo, placere* (que significa agradar). Com algumas variações este é o conceito aceite na comunidade científica.

Por seu lado o termo *nocebo* refere-se a qualquer tratamento inócuo administrado com supostos fins terapêuticos que provoca efeitos indesejados; do latim *nocere* que significa infligir dano. Ou visto de outra forma o *efeito nocebo* seria o efeito indesejável determinado pela utilização de um placebo.

Faz também sentido definirmos resposta ao placebo (‘*placebo response*’) e efeito placebo (‘*placebo effect*’) de uma forma similar à distinção entre resposta ao fármaco (‘*drug response*’) e efeito do fármaco (‘*drug effect*’)[3].

A *resposta ao fármaco* é a alteração que ocorre após a sua administração, enquanto que o *efeito do fármaco* é a porção dessa resposta que é devida à sua composição química[4].

Do mesmo modo a *resposta ao placebo* é a alteração que decorre da administração do placebo[4]. Contudo, esta alteração poderia ocorrer na ausência da sua administração, podendo ser devida a outros factores inespecíficos (Quadro I). Sendo então, o *efeito placebo* a diferença entre a resposta ao placebo e as mudanças que ocorrem na ausência da sua administração[4].

As dicotomias de conceitos placebo activo *versus* inactivo/inerte e impuro *versus* puro são praticamente sobreponíveis nos seus significados. Desta forma podemos dizer que *placebo activo/impuro* será um tratamento activo, mas sem actividade específica para a situação clínica a ser tratada; enquanto que *placebo inactivo/inerte/puro* será um tratamento inerte, desprovido de qualquer tipo de actividade (específica ou inespecífica para a situação clínica a ser tratada). Como exemplo de placebos puros temos: comprimidos de lactose/amido, injecção de soro fisiológico, cirurgia fictícia (faz-se a incisão da pele e sutura, com o doente anestesiado e sem conhecimento da realidade cirúrgica).

## COMO CONCEBER O PLACEBO À LUZ DOS CONHECIMENTOS ACTUAIS

A interpretação e explicação do "efeito placebo" constitui um tema em que não se atingiu um consenso. Existem essencialmente três modelos básicos propostos para explicar o efeito placebo:

- Modelo opióide;
- Modelo do condicionamento;
- Modelo das expectativas.

### Modelo opióide

Segundo os autores que defendem este modelo, o efeito placebo seria explicado pela libertação de endorfinas a nível central, como resposta ao estímulo placebo.

A corroborar esta versão estão as experiências de Fields *et al.*[5] que verificaram que a analgesia induzida pelo placebo podia ser revertida pela naloxona (um antagonista opiáceo).

Mais recentemente, um grupo de investigadores do Instituto Karolinska, de pesquisa da neurofisiologia cognitiva (Departamento de Neurociência Clínica) liderado por Martin Ingvar publicou na *Science* um artigo intitulado "Analgesia Placebo e opióide – imagiologia de uma rede neuronal compartilhada". Os autores, utilizando Tomografia por Emissão de Positrões (PET Scan), verificaram um aumento de actividade no córtex cingular anterior rostral em ambos os tipos de analgesia – placebo e opióide[6].

### Modelo do condicionamento

De acordo com esta teoria, os benefícios de tomar medicação ou interagir com os médicos, serviriam de estímulo condicionado de acordo com a teoria de Pavlov.

Esta teoria encontra apoio em experiências com animais como a seguinte (Figura 1):

No homem aconteceria algo semelhante. Existem diversas experiências que sugerem que o homem tenha a suas funções tão condicionáveis quanto as dos animais.

Por exemplo: doentes com dor intensa, provocada por uma aracnoidite, que receberam injecções endovenosas de novocaína, tinham alívio da dor e dormiam. Nesses mesmos doentes, depois de algum tempo, trocou-se a injecção de novocaína por soro fisiológico, e os doentes continuavam a verificar alívio da dor e melhoria do sono[7].

A acrescentar que no homem existe um *segundo sistema de sinais da realidade, a linguagem*, que aumenta as possibilidades de condicionamento. Desta forma, o homem pode ser condicionado não só por estímulos primários (físicos) mas também por estímulos secundários, como conceitos abstractos. Dois estudos realizados anteriormente (*vide infra*), com estudantes de medicina[8] e mulheres britânicas[9] sugerem bem este modelo, assim como o conceito de *Resposta significativa*[10]. Existem ainda muitos outros estudos, vejamos os seguintes:

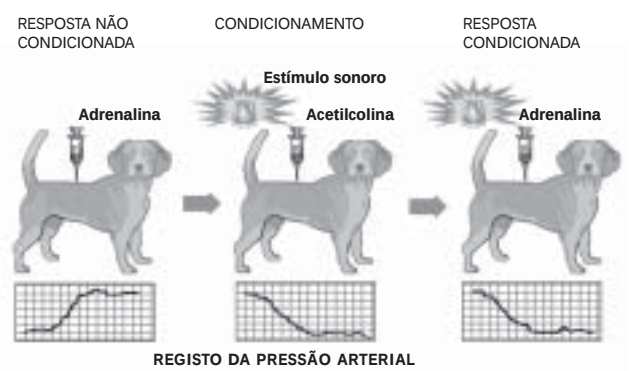


**Figura 1** – Condicionamento da resposta fisiológica (adaptado de Amaral e Sabbatini, 1999).

Após fazer soar um estímulo sonoro, aplicou-se uma injecção de acetilcolina ao cão. Em resposta à acetilcolina o cão apresentou hipotensão arterial.
Depois de experiências sucessivas combinando o som com a injecção, substitui-se a acetilcolina por adrenalina e o cão continuou a ter hipotensão arterial (embora devesse ter hipertensão arterial como resposta à adrenalina).
O sucedido foi que o condicionamento mudou completamente a resposta ao segundo agente. A acção farmacológica da adrenalina foi anulada. Seria de se esperar que o cão, ao recebê-la, tivesse aumento da pressão arterial; mas como a injecção estava temporalmente associada ao estímulo sonoro, que para ele era um estímulo hipotensor, a sua pressão arterial desceu na mesma. O organismo do cão ignorou o efeito farmacológico da adrenalina e obedeceu ao sinal de hipotensão arterial, registado no seu sistema nervoso central.

Acetilcolina

- Se aplicarmos choques eléctricos na mão de um indivíduo sempre que este ouvir a palavra campainha, após algum tempo ao ouvir a palavra (em qualquer língua que compreenda) ou visioná-la (real, fotografia ou desenho) terá uma reacção de recuo da mão[7].
- Um indivíduo com fobia a crocodilos pode reagir negativamente não só aos crocodilos, mas também a outras situações em que o conceito esteja associado (desenhos, símbolos ou evocação do nome)[7].

Chegamos, então, a uma explicação fisiológica bastante convincente sobre o efeito placebo: trata-se de um efeito biológico provocado no doente pelo condicionamento "pavloviano" ao nível de estímulos abstractos e simbólicos.

Sendo assim, o que conta é a *realidade presente no cérebro*, não a realidade farmacológica. A expectativa do sistema nervoso em relação aos efeitos de um fármaco pode anular, reverter ou ampliar as suas reacções. Pode também fazer com que substâncias inertes provoquem efeitos que não dependem delas directamente.

À luz desta teoria poder-se-ía definir o efeito placebo como o resultado terapeuticamente positivo (ou negativo – nocebo) de experiências prévias implantadas no sistema nervoso dos pacientes por condicionamento decorrente, por exemplo do uso anterior de medicação, de contactos com médicos, informações obtidas por leituras, ou comentários de outras pessoas.

### Modelo das expectativas

Segundo este modelo, as expectativas geradas à volta da terapêutica teriam um papel crucial na resposta à mesma. Desta maneira, o efeito placebo seria o resultado de expectativas positivas e o efeito nocebo, o resultado de expectativas negativas. Diversos estudos demonstraram este poder. Por exemplo: água açucarada foi utilizada tendo sido referida previamente como constituindo um forte emetizante e 80% das doentes responderam vomitando[11].

Atentando os fundamentos base de cada modelo uma questão depara-se-nos imediatamente: *Serão estes mecanismos independentes?*

## PSICONEUROIMUNOENDOCRINOLOGIA (PNIE)

### O contexto do aparecimento da PNIE

Desde os tempos de Hipócrates (século V a.C.) e ainda antes, aqueles que se dedicavam ao tratamento das doenças dos seus congéneres, sabiam da íntima relação entre as afecções do espírito e as do corpo.

Foi a partir da separação estabelecida pelo filósofo, físico e geómetra francês René Descartes (1596-1650), entre o corpo e alma no século XVII, que teve raízes, no campo das ciências, o conceito de um homem com o corpo e a psique (alma) divididos, de que nós, pertencentes às ciências psico--bio-socio-médicas Ocidentais, somos herdeiros e seguidores.

Tal evento gerou uma vantagem e uma desvantagem.

A vantagem era que, de algum modo, a Igreja tomaria a seu cuidado somente as questões do espírito, permitindo aos homens da ciência avançar nos segredos do corpo.

A desvantagem foi que a ciência oficial Ocidental, continuada nessa linha, trabalha sob a concepção de homem máquina, ideia criada em meados do século XVIII pelo médico e filósofo materialista francês Julian Mettrie (1709-1751), como que se o homem fosse uma obra complexa de engenharia mecânica, a qual para recuperar a saúde física e/ou psíquica perdida bastasse arranjar ou substituir as peças disfuncionais.

Talvez por esta mesma razão, a psiquiatria, nascida no seio da Medicina e ao tornar-se progressivamente independente da neurologia, foi sempre vista como uma disciplina menor, cujos postulados raramente poderiam ser demonstrados cientificamente no sentido das ciências exactas, ou serem reproduzidos em condições experimentais no laboratório.

Mas duas circunstâncias vieram mudar o rumo dos acontecimentos. Por um lado, a descoberta em meados do século passado dos neurolépticos (p. ex., a cloropromazina), pôs a psiquiatria noutra posição, podendo agora influenciar o funcionamento do corpo, nos termos que a Medicina exigia. Por outro, os novos desenvolvimentos do psicologia experimental, produzidos maioritariamente em animais do laboratório-

rio, e algumas experiências psicossociológicas com seres humanos, em particular durante e após a II Guerra Mundial, provaram que os comportamentos, e seus mecanismos subjacentes, poderiam ser quantificados e investigados passando então a psicologia a ser considerada uma Disciplina científica.

Os avanços nas últimas décadas na biologia molecular, e na imunologia (impelidas pela busca de uma solução ao flagelo do Síndroma da Imunodefeciência Adquirida, complementadas pelas técnicas de imagem das neurociências e a psicologia experimental) vieram criar as condições necessárias à investigação e ao desenvolvimento da PNIE, como uma Disciplina que tentava abordar o indivíduo humano como uma integridade funcional e bio-psico-social (MacDougal, 2001).

### Algumas experiências nesta área

G. Solomom, em 1964, publicou alguns trabalhos relacionando as emoções, a imunidade e a doença dando origem ao que se designaria mais tarde por Psicoimunologia.

Em 1974, Ader[12] e colegas demonstraram que o *sistema imunológico tinha capacidade de aprendizagem* tal como o SNC. Na tentativa de condicionarem ratos de laboratório a evitar determinado sabor da água (água com sacarina), esta era ministrada simultaneamente com uma injecção de ciclofosfamida (um potente inibidor do sistema imune) para induzir náusea. Enquanto o método de evicção condicionada à sacarina foi bem sucedido, o efeito imunodepressor da ciclofosfamida também se tornou uma resposta condicionada. Deste modo os ratos quando recebiam água com sacarina tinham uma diminuição das suas células T, contraíam doenças infecciosas e morriam inesperadamente.

Recentemente num artigo intitulado "Agrina – uma ponte entre os sistemas nervoso e imune", os autores propõem que esta molécula funcione no agrupamento (‘clustering’) dos TCR (receptor antigene específico das células T) e como co-estimulador acessório nas sinapses tipo I entre linfócitos T e células apresentadoras de antigénio[13]. Esta ideia surgiu dos dados seguintes:

- É conhecida a importância da agrina na formação e estabilização da junção neuromuscular (JNM). A isoforma Z+ (produto do gene Z+) induz o agrupamento dos receptores de acetilcolina e outras proteínas pós-sinápticas na membrana da célula muscular da JNM.
- A agrina está também presente nas sinapses neuronais no SNC, embora aqui o seu papel ainda não esteja completamente esclarecido.
- As células T apenas expressam a isoforma Z- da agrina. Quando os linfócitos T estão em repouso, a agrina está altamente glicosilada ($agr_{rest}$), sendo que, quando os linfócitos T estão activos, a agrina se encontra pouco glicosilada ($agr_{act}$). Enquanto que a forma $agr_{rest}$ está difusamente distribuída pela superfície das células T em repouso, a sua forma $agr_{act}$ co-localiza-se com os TCRs agrupados. Concentrações picomolares de $agr_{act}$ induziram o agrupamento de TCRs, moléculas coestimulantes CD28 e massas ("rafts") lipidícas. Alguns autores apontam estas massas lipídicas como peças chave na sinalização das células T.

Desta forma, Khan *et al.*[14] especulam que a agrina, para além do seu papel nas JNM, seja necessária para a reorganização das membranas neuronais e das células T (em que a formação das sinapses tipo I seria conduzida por um mecanismo de agregação de massas lipídicas dependente da agrina), o que contribuiria para o estabelecimento da memória neuronal e imunológica, respectivamente.

Nerem[15], em 1979, detectou, acidentalmente, que o afecto poderia alterar a resposta imunitária. Realizou uma experiência na qual era administrada uma dieta rica em colesterol a coelhos, durante cinco semanas, com o objectivo de determinar os efeitos deletérios da mesma. Um dos tratadores engraçou com um coelho e brincava, falava e acariciava-o enquanto o alimentava (durante aproximadamente meia hora, 5 vezes por dia). Quando se autopsiaram os coelhos para avaliarem os efeitos do colesterol nas artérias, verificaram que "o coelho mimado" tinha menos 60% de efeitos deletérios do que os restantes. Repetiram a experiência com um gru-

po de "coelhos mimados" e um grupo de controlo (sem os "mimos") e obtiveram o mesmo resultado.

Trabalhos como os de H.Selye[16] sobre os efeitos do *stress* na variação hormonal vieram contribuir para a componente endocrionológica da PNIE.

Um estudo clínico publicado em 1989, que teve como objectivo avaliar quantitativamente os benefícios da psicoterapia no co-tratamento do cancro (da mama), demonstrou que os indivíduos sujeitos à terapêutica "standard", associada com *psicoterapia, tinham ganhos em qualidade de vida, assim como viram a sua esperança média de vida aumentada* em cerca de 18 meses[17].

Recentemente, Reichenberg *et al.*[18] investigaram os efeitos de uma dose baixa de endotoxemia (um modelo seguro e estabelecido para activar a defesa do hospedeiro), sobre os parâmetros emocionais, cognitivos, imunológicos e endócrinos, tendo demonstrado um efeito negativo nas funções emocionais e cognitivas.

## O PODER DO PLACEBO

São inúmeros os estudos que demonstram que a eficácia do placebos (pb.s) é extremamente variável, não só entre os pb.s activos *versus* inertes, entre as diversas formas terapêuticas (medicamentosa, cirúrgica,...) como também entre pb.s iguais.

### Pb.s activos *versus* inertes

Das definições apresentadas anteriormente depreende-se que a única diferença entre activo e inerte reside na presença dos efeitos laterais induzidos. Posto isto, e sabendo do facto do *placebo activo ser mais "eficaz" do que o inerte* poder-se-á tentar compreender o porquê. Dado que *"...a reacção total que se tem ao placebo está parcialmente sob influência de factores que não são fundamentais ao processo, e parcialmente sob a influência de factores inerentes ao facto de tomar um comprimido que se espera que produza uma alteração"*, como afirma Beutler[19], é de se esperar que a eficácia dos placebos activos seja superior.

Tomemos o seguinte exemplo num estudo duplamente cego usando o placebo como controlo (pb inerte) e uma substância activa mas não específica para a situação a tratar, observou-se um efeito benéfico superior decorrente do uso da substância activa (pb activo).

Alguns estudos sobre a eficácia dos anti-depressores *versus* placebo indicam que a maioria dos participantes são capazes de deduzir se foram alocados ao tratamento activo ou ao placebo. Isto poder-se-á explicar através da associação que o doente faz a experiências prévias com medicação específica para a situação e pela magnitude da diferença entre os efeitos laterais do pb activo *versus* pb inerte.

Como tal:

– experimentando mais efeitos laterais, os pacientes da substância activa concluem que estão no grupo de tratamento;
– experimentando menos efeitos laterais, os pacientes do pb. concluem que estão no grupo placebo.

Esta é uma das hipóteses apresentadas por Kirsch & Sapirstein[4] na sua meta-análise sobre a eficácia dos anti-depressores *versus* placebo no tratamento da depressão.

Como conclusão, podemos dizer que *os efeitos laterais, ao provocarem um reforço positivo na crença do doente em como este está a ser tratado, justificam a eficácia superior do placebo activo face ao inerte.*

Do exposto sobressai um conceito interessante:

*Todos os medicamentos (terapêuticas) para além do efeito farmacológico (ou outros efeitos directos) têm um efeito placebo, e estes são dificilmente separáveis.*

### Placebos iguais ou diferentes

Vários estudos foram feitos incluindo o placebo como termo de comparação e um dado que sobressai é que *"...a resposta ao placebo é proporcional à resposta ao fármaco com o qual é comparado"* como concluíram Kirsch & Sapirstein[4] no trabalho já referido. Estes autores referem como possível interpretação para esta correlação, as diferenças de eficácia das várias substâncias dos estudos. Isto poderia acontecer *"…se medicamentos mais eficazes induzissem maiores expectativas entre os doentes ou entre os médicos que os prescrevessem"*. Esta justificação vai de encontro a outros estudos elaborados por Frank[20], Kirsch[21] e Evans[22] sendo curioso salientar que o último destes au-

tores referiu que o placebo-morfina era substancialmente mais eficaz que o placebo-aspirina (embora fossem o mesmo composto inerte).

Também é conhecida a importância da forma de apresentação do medicamento. Foi pedido a um grupo de estudantes de Medicina para participarem num estudo sobre dois fármacos novos, um estimulante e um tranquilizante. A cada um foram distribuídas uma ou duas pastilhas azuis ou vermelhas. As suas respostas ao questionário elaborado no fim do estudo indicaram que: as pastilhas vermelhas actuaram como estimulantes; as azuis como tranquilizantes; e duas pastilhas tinham mais efeito do que uma (independentemente da sua cor). O que é curioso é que, além de ambas serem o mesmo pb inerte, em altura alguma foi referido aos alunos qual das pastilhas era estimulante/tranquilizante[8].

Num outro estudo, 835 mulheres britânicas que regularmente usavam analgésicos para as cefaleias foram aleatoriamente distribuídas em 4 grupos. Um grupo recebeu aspirina com nome comercial bastante publicitado. Os outros grupos receberam: um, a mesma aspirina mas em branco (sem referência a nenhuma marca), um pb marcado com o mesmo nome comercial e o último grupo recebeu não marcado. Neste estudo a aspirina marcada funcionou melhor que a aspirina não marcada, e esta melhor que o pb marcado que por sua vez teve maior eficácia que o pb não marcado[9].

São de facto vários os estudos que apontam neste sentido: *placebos iguais, mas diferentes.*

Outro aspecto interessante e de aceitação pacífica associa-se às diferentes eficácias das formas terapêuticas placébicas (nas não placébicas verifica-se o mesmo). A cirurgia placebo é de longe mais eficaz que a prescrição placébica e dentro desta uma injecção de soro fisiológico é mais eficaz que uma pastilha de amido.

Uma ideia que ressalta do exposto é que o efeito do placebo não pode ser explicado como história natural, regressão à média ou entusiasmo dos investigadores, como alguns tentam advogar. *O efeito do placebo depende sim do significado que o doente atribui à terapêutica implementada, às associações e conotações que faz, e ao seu passado pessoal.* Alguém que, por exemplo, nunca tenha tido contacto com medicamentos, não conheça os seus efeitos, não vai criar expectativas sobre as possíveis alterações induzidas por estes e o pb neste caso seria ineficaz. Daí que recentemente se venha a discutir, no plano teórico-filosófico a apropriação do termo Placebo e haja já autores, como Daniel E. Moerman e Wayne B.Jonas[10] que sugeriram algo como resposta significativa ('meaning response') para denominação alternativa deste fenómeno.

### Avaliação do poder do placebo

Para podermos avaliar o poder do placebo deveríamos ser capazes de determinar o efeito placebo (*vide supra*). Para esta avaliação ser honesta temos de ter em conta que a expressão latina *"post hoc, ergo propter hoc"* (depois de, logo por causa de) não está de todo correcta sendo que são inúmeros os factores confundidores independentes do placebo (ver Quadro 3) que podem enviesar a nossa análise.

Ora, tendo sido o placebo o "fármaco" mais testado de todos os fármacos, poucos foram os estudos que se preocuparam em avaliar o seu real poder.

De entre estes salienta-se a meta-análise de Kirsch & Sapirstein[4].

Estes autores, no seu estudo, tentaram estimar o poder do placebo *versus* anti-depressores no tratamento da depressão e para tal consideraram os seguintes pressupostos:

- efeito da substância = resposta à substância – resposta ao placebo

Para determinar o efeito da substância analisaram "scores" de depressão através de HRS-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*) e de BDI (*Beck Depression Inventory*) pré-tratamento e pós-tratamento dos grupos com substância activa e com placebo.

- efeito placebo = resposta ao placebo – resposta ao não tratamento

Para determinar o efeito do placebo analisaram os mesmos "scores" (HRS-D e BDI) pré e pós-tratamento dos grupos com placebo e dos grupos com não tratamento de estudos de psicoterapia na depressão*.

Da análise comparativa entre os efeitos das diferentes terapêuticas obtiveram as seguintes conclusões:

- a eficácia do placebo é proporcional à eficácia do fármaco activo (Fig. 2);
- 75% da resposta às medicações examinadas no estudo são uma resposta ao placebo;
- 25% poderão ser devidos ao efeito do fármaco em si.

Isto significa que para o paciente típico, 75% do benefício obtido do fármaco activo também seja obtido de um placebo inactivo (ou, por outras palavras, o placebo tem 75% da eficácia do fármaco activo).

Os autores concluíram então que cerca de 25% do efeito do fármaco é devido a administração de uma medicação activa, 50% ao efeito placebo e os restantes 25% devido a factores inespecíficos (Fig. 3).

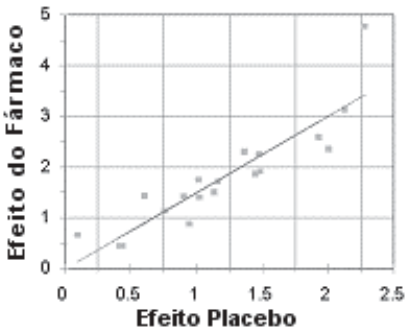


**Figura 2** - A resposta ao placebo como predictivo da reposta ao fármaco (adaptado de Kirsh e Sapirstein, 1998).

Por outro lado, é importante salientar que a alocação dos participantes ao não-tratamento ou a uma lista de espera poderia afectar o curso da sua perturbação, como referem os autores na sua análise. Senão vejamos:

- Como Frank[20] argumentou "…a promessa de um tratamento é suficiente para desencadear uma resposta placebo".
- Entretanto pode-se argumentar que ser alocado ao não-tratamento poderia fortalecer os sentimentos de desamparo e como tal aumentar a sintomatologia depressiva.

Outro achado interessante deste trabalho diz respeito à eficácia da própria substância ser variável consoante o termo de comparação (a correlação eficácia do placebo/eficácia do fármaco ser bidireccional, matematicamente falando biunívoca). Este dado vai de encontro a um estudo de Greenberg e Fisher[23] em que os autores verificaram que a eficácia da medicação antidepressora era menor quando comparada com um placebo activo do que quando comparada com um placebo inerte.

## O POLÉMICO PLACEBO

O efeito placebo não é um efeito desprovido de controvérsia, o que de modo algum surpreende.

* Recorreram a estudos sobre os resultados da psicoterapia que incluissem grupos de controlo não tratados dada a inexistência de outros estudos que incluissem o placebo e o não-tratamento. Consideram que estes grupos serão os melhores na medida em que permitem avaliar a evolução natural da doença, e a hipótese de Frank[20] (*vide infra*).

**Figura 3** – Efeito do fármaco, efeito placebo, e efeito da história natural como proporções da resposta à medicação antidepressora (adaptado de Kirsh e Sapirstein, 1998).

Em Edinburgh, a 7 de Outubro de 2000 a *World Medical Association* (WMA) aprovou uma revisão da Declaração de Helsinkia a qual restringia o uso do placebo *"...unicamente quando não existirem outras terapêuticas disponíveis para comparar com o procedimento em estudo"*. Sendo que *"...os novos fármacos devem ser testados face ao melhor tratamento disponível"*[24]. Esta revisão pretendia defender os interesses dos doentes de situações como as que se verificaram em África (em que se testaram novos fármacos anti-retrovirais contra o placebo em mulheres grávidas HIV+). Se facilmente estamos de acordo quanto aos problemas éticos subjacentes neste caso, já o mesmo não podemos referir em relação a restrições tão limitativas quanto ao uso do placebo.

Esta revisão gerou grande polémica, e várias vozes se opuseram entre as quais as dos responsáveis da *Food and Drug Administration* (FDA), Robert Temple e Susan Ellenberg, que inclusivamente tinham publicado um artigo em favor do uso do placebo no *Annals of Internal Medicine* no mês anterior[25].

Em Março de 2001, a FDA publicou um guia para aceitação de ensaios clínicos[26] em que declarava não incorporar esta nova revisão nos seus regulamentos.

Poucos meses volvidos, em Maio de 2001, A.Hróbjartsson e P.C. Gøtzsche[27] vieram pôr em causa o efeito placebo contribuindo ainda mais para esta polémica. Estes autores fizeram uma meta-análise onde incluíram diversos estudos sobre variadas patologias em que os doentes eram alocados aleatoriamente a um grupo com placebo ou ao grupo de não-tratamento. Da análise dos seus resultados concluíram o seguinte:

- de uma maneira geral o placebo tinha poucos efeitos clínicos;
- não tinha efeitos significativos em resultados/desfechos ("*outcomes*") binários independentemente de estes serem objectivos ou subjectivos;
- em resultados/desfechos contínuos o placebo tinha um efeito benéfico, mas este diminuía com o aumento do tamanho da amostra;
- no tratamento da dor, o placebo tinha um efeito benéfico indicado pela redução de intensidade da dor de 6,5 mm numa escala visual-analógica de 100 mm;
- não se justifica o uso do placebo fora do contexto do ensaio clínico.

Salienta-se desde logo que os próprios autores não concluíram da inexistência do efeito placebo, apenas não conseguiram demonstrar a sua existência em determinadas situações experimentais. Duma leitura atenta deste trabalho pode-se verificar que alguns pontos importantes, referidos pelos autores a título simplesmente notificativo, mereceriam uma discussão mais detalhada, entre os quais:

- O não-tratamento correspondia só a observação clínica do doente ou à terapêutica *standard*, sendo que nessa situação o placebo era adicional;
- A possibilidade dos doentes do grupo sujeito ao não-tratamento procurarem tratamentos adicionais fora do contexto do ensaio clínico, em maior escala do que os sujeitos ao placebo.

Do exposto pode concluir-se que o efeito placebo inerente em cada terapêutica não foi considerado, nem como o efeito Hawthorne. Este artigo gerou enorme polémica entre os defensores do placebo que desde logo atacaram as suas fragilidades (já referidas) além de sugerirem variadíssimos exemplos em que o efeito placebo é incontornável. Serviu também para a realização de diversos estudos que vieram dar uma nova afirmação de realidade e objectividade ao placebo.

Uma das críticas frequentemente apontadas ao placebo é a de não se demonstrar a sua eficácia em doenças com resultados/desfechos objectivos. Raul de La Fuente-Fernadez *et al*[28] demonstraram, através da utilização de $^{11}$[C]raclopride (compete com a dopamina endógena para os receptores $D_2/D_3$), a eficácia do placebo na doença de Parkinson. Estes autores verificaram: libertação de dopamina endógena no estriado induzida pelo placebo; e que esta libertação era superior nos doentes que se aperceberam do benefício terapêutico do placebo. O fármaco activo em comparação utilizado era a apomorfina, e não foram demonstráveis diferenças significativas entre as quantidades de dopamina endógena libertada

induzida por esta ou pelo placebo no grupo estudado (seis doentes com doença de Parkinson). Os resultados obtidos sugerem que:

- existe uma relação dose-dependente entre a libertação de dopamina endógena e a magnitude do efeito placebo;
- em alguns doentes a maior parte do benefício obtido do fármaco activo pode ser devido ao efeito placebo.

Estes autores, salientando o facto do sistema dopaminérgico estar envolvido na regulação de diversas funções cognitivas, comportamentais e sensório-motoras e, particularmente, nos mecanismos de recompensa concluíram que:

- a libertação endógena de dopamina no sistema nigroestriado está associada à expectativa de recompensa, neste caso de um benefício terapêutico (todos os doentes conheciam os efeitos de um fármaco activo - levodopa);
- o nível de expectativa determina a experiência (os doentes que se aperceberam dos benefícios tiveram maior libertação de dopamina).

Posto isto, só faltavam provas tangíveis da existência do efeito placebo. Dois artigos publicados no 'American Journal of Psychiatry' em Janeiro e Maio de 2002 por grupos de investigadores independentes e com metodologias diferentes, vieram de algum modo fornecê-la.

Os autores do primeiro artigo, Andrew F. Leucher *et al.*[29], utilizando as medidas tradicionais da electroencefalografia quantitativa (QEEG) assim como a *cordance**, sugeriram alterações da actividade cerebral induzidas pelo placebo. Elaboraram dois ensaios clínicos, duplamente cegos onde compararam a eficácia do placebo *versus* a fluoxetina (20 mg) e venlafaxina (150 mg) em sujeitos com episódio depressivo *major* (DSM-IV) e *scores* na HRS-D ≥ 16. Os indivíduos com tendências suicidas, história de falência terapêutica com os fármacos em estudo ou doença/tratamento que reconhecidamente afectasse a função cerebral foram excluídos. Obtiveram os seguintes resultados:

- não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois estudos;
- 52% (13/25) dos que receberam tratamento activo, e 38% (10/26) dos que receberam placebo responderam ao tratamento. Entre estes não era possível distingui-los quanto à gravidade da depressão inicial ou final;
- entre os grupos que responderam ao tratamento em ambos os grupos houve uma diminuição precoce e sustentada dos *scores* de depressão, sendo a taxa de diminuição semelhante entre os dois grupos e acabando ambos com *scores* substancialmente inferiores aos iniciais;
- as alterações verificadas nas QEEGs mais relevantes e consistentes situaram-se no lobo pré-frontal e foram mais proeminentes no hemisfério direito;
- os indivíduos que responderam ao *tratamento activo* apresentaram um *decréscimo significativo* da *cordance* no córtex pré-frontal único nos quatro grupos;
- os indivíduos que responderam ao *placebo* apresentaram *aumento significativo* da "cordance" no córtex pré-frontal também único nos quatro grupos.

Saliente-se que, embora a melhoria sintomática com o tratamento activo ou com o placebo tenham sido semelhantes, *os dois tratamentos não podem ser considerados equivalentes fisiologicamente*. Os dados mostrando diminuição da *cordance* pré-frontal em doentes deprimidos a fazer tratamento activo são consistentes com outros estudos, demonstrando diminuição do metabolismo ou da perfusão no córtex pré-frontal (independentemente do fármaco utilizado). O aumento da *cordance* pré-frontal no grupo com placebo pode explicar as heterogeneidades encontradas em estudos com PET Scan.

Neste estudo os doentes que responderam ao placebo mostraram uma maior probabilidade de terem uma resposta mais precoce ao tratamento, mas ambos os grupos apresentaram uma melhoria bem sustentada, ao contrário de outros autores como Quitkin *et al.*[30] que definiam a

* uma nova medida que demonstrou uma forte associação com a perfusão cerebral[36] e é sensível aos efeitos da medicação antidepressora[37,38].

resposta ao placebo como precoce, abrupta e não persistente.

Do exposto concluíram, então, que a *administração de um medicamento inerte parece constituir um tratamento activo, embora esta resposta ao placebo seja fisiologicamente diferente da resposta ao fármaco activo.*

Dois outros ensaios clínicos vieram corroborar esta tese:

- uma meta-análise[31] sugeria que os doentes não supressores no teste de supressão da dexametasona tinham menor probabilidade de responder ao placebo;
- um estudo[32] utilizando espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em indivíduos mostrando um padrão de resposta tipo fármaco-verdadeiro ou tipo placebo (pela definição de Quitkin *et al.*[30]) durante um tratamento com fluoxetina demonstrou: aumento da relação colina-creatina nos gânglios basais no primeiro, e diminuição no segundo.

Num artigo intitulado "A neuroanatomia funcional do efeito placebo"[33], publicado em Maio de 2002 sugeriram novas provas, desta vez fornecidas por Tomografia por Emissão de Positrões (PET Scan). O estudo envolvia a comparação entre um tratamento com fluoxetina *versus* placebo em doentes com depressão. Os autores verificaram as seguintes alterações do metabolismo cerebral:

- em ambos os grupos, envolvendo aumento nas áreas pré-frontal, cingulado anterior e posterior, pré-motor, parietal e ínsula posterior e diminuição envolvendo cingulado subgeniano, parahipocampo e tálamo;
- adicionalmente, e apenas no grupo tratado com fluoxetina, alterações a nível do tronco cerebral, estriado, hipocampo e ínsula;
- em termos de evolução temporal: na 1ª semana houve uma diminuição da actividade cerebral no cingulado posterior modificando-se para aumento no final do tratamento (à sexta semana) no grupo da fluoxetina, enquanto que no grupo placebo houve um aumento desde início (à primeira semana).

Em face destes dados, os autores enfatizaram a ideia de que a *administração de um placebo não é uma ausência de tratamento, mas apenas uma ausência de medicação activa.* Os autores, em face da sobreposição de parte das alterações encontradas sugerem que, independentemente do método terapêutico, a facilitação de determinadas alterações adaptativas recíprocas córtex-sistema límbico sejam necessárias para a remissão da depressão.

Face a uma pressão contínua, que veio aumentar com a divulgação destes dados, a Assembleia Geral da WMA reunida em Washington (em 2002), adicionou uma nota de clarificação ao tão polémico 29º artigo (o que estipula o uso do placebo). Desta forma o uso do placebo passa a estar orientado pela Declaração de Helsinkia[34] nos seguintes termos:

*"(...) 29º. Os benefícios, riscos, encargos e eficácias de um novo método devem ser testados face aos melhores métodos profiláctico, diagnósticos e terapêuticos. Isto não exclui o uso do placebo, não- tratamento, em estudos onde não existam métodos profiláctico, diagnósticos ou terapêuticos comprovados."*

### *(...) Nota de clarificação ao parágrafo 29 da Declaração de Helsinkia da WMA*

*A WMA reafirma aqui a sua posição que deve ser tomado extremo cuidado no uso de ensaios controlados com placebo e que em geral esta metodologia deve ser usada unicamente na ausência de existência de terapêutica comprovada. Contudo, um ensaio controlado com placebo pode ser eticamente aceitável, mesmo havendo terapêutica comprovada disponível, nas seguintes circunstâncias:*

- *quando, por razões metodológicas, o seu uso seja necessário para determinar a eficácia ou a segurança de um método profiláctico, diagnóstico ou terapêutico; ou,*
- *quando um método profiláctico, diagnóstico ou terapêutico estiver a ser investigado para uma situação clínica menos grave e os doentes que recebam placebo não fiquem sujeitos a qualquer risco adicional de dano grave ou irreversível.*

*Todas as outras provisões da Declaração de Helsinkia devem ser atendidas, especialmente a necessidade para uma revisão ética e cientifica apropriada."*

Em Fevereiro de 2002 num artigo intitulado

"Controlos Cirúrgicos Placébicos"[35], publicado no Annals of Surgery, o Conselho para a Ética e Assuntos Jurídicos da "American Medical Association" estabelecia as recomendações para o uso de cirurgias-placebo em ensaios clínicos nos termos seguintes:

***Conselho para a Ética e Assuntos Jurídicos da Associação Médica Americana***

*"(...) O termo controlo cirúrgico placébico refere-se ao grupo de controlo de um estudo de investigação onde os doentes são sujeitos a procedimentos cirúrgicos que têm a aparência da intervenção terapêutica, mas durante a qual a manobra terapêutica essencial é omitida.*

*A apropriação da utilização do placebo cirúrgico deve ser avaliada com a seguinte base:*

- *o controlo cirúrgico placébico só deve ser utilizado quando nenhum outro tipo de desenho de estudo conseguir produzir os dados necessários;*
- *deve ser dada especial atenção ao processo de consentimento informado na inscrição de voluntários em estudos com controlo cirúrgico placébico. Uma explicação detalhada dos riscos da operação, assim como a descrição das diferenças entre os grupos em estudo, enfatizando o procedimento que será, ou não, realizado. Cuidados adicionais no processo de consentimento informado podem ser apropriados, tais como a existência de alguém neutro e independente do estudo que forneça as informações e consiga o consentimento, ou a monitorização do processo por supervisores;*
- *a utilização do controlo cirúrgico placébico não é justificável na avaliação da eficácia de uma terapêutica cirúrgica inovadora que represente apenas uma modificação pequena a um procedimento cirúrgico existente;*
- *quando um novo procedimento cirúrgico é desenvolvido com a intenção de tratar uma situação clínica para a qual não se conheça nenhum procedimento cirúrgico, ou quando a eficácia de um procedimento cirúrgico já conhecido é posta em causa, a utilização de um estudo que inclua o controlo cirúrgico placébico pode ser justificável se for do conhecimento que a doença em estudo possa ser susceptível ao efeito placebo e os riscos da intervenção desta cirurgia placébica forem relativamente pequenos;*
- *a respeito de terapêuticas não-cirúrgicas standard: se a descontinuação da terapêutica standard resultasse em prejuízo significativo e se esta terapêutica for eficaz e aceitável para o doente (em termos de efeitos laterais, crenças pessoais,...), então deve ser oferecida a todos os grupos do estudo. Se a terapêutica standard não é totalmente eficaz ou não for aceitável para o doente, esta pode ser descontinuada em qualquer um dos grupos do estudo".*

## CONCLUSÃO

Este é, então, o ponto da situação relativamente ao placebo. Evidentemente, muito está ainda por esclarecer mas, como se pode constatar do exposto, este tema começa agora a afirmar-se e estabelecer uma posição própria no seio da comunidade científica. As recomendações recentes da 'World Medical Association constantes na Declaração de Helsinkia, assim como as orientações apresentadas pelo 'Council on Ethical and Judicial Affairs da 'American Medical Association' para a utilização do "Placebo" vieram criar a conjuntura ética necessária para se aprofundar o conhecimento deste presente enigma da ciência. Podemos conjecturar que, idealmente, para avaliarmos com rigor o efeito placebo teríamos de conceber um estudo que incluisse os seguintes grupos: placebo activo; placebo inerte; procedimento terapêutico activo; lista de espera; e não-tratamento.

Tudo isto se refere, no entanto, ao uso do placebo no contexto de ensaios clínicos com consentimento informado. Embora não se duvide da inter-relação entre os sistemas Nervoso (saliente-se que o efeito provocado pelo placebo só se verifica se este for administrado a doentes conscientes dessa ministração), Imune e Endócrino (estando provado que o estado emocional do indivíduo está intimamente relacionado com o seu estado de saúde física) a utilização do placebo na prática clínica pode levantar relevantes questões éticas. Deste modo devemos tentar tirar partido de todos os conhecimentos nesta área para reforçar a nossa prática clínica, e aumentar a eficácia das nossas acções terapêuticas mesmo que, por vezes, se possam cingir a uma maior empatia para com os nossos doentes.

***Abstract***

*Placebo as long been surrounded by great deal of polemic. Its definition, not always consensual; its effects, hard to prove and quantify; and its ways of action until now almost unknown, well justify the discussion around it. Recently, new studies and imagiologic methods brought a new light upon the mechanisms behind placebo. The purpose of this article is to overview the knowledge in this area, giving special attention to the new findings.*

***Key-words****: Placebo; Placebo's effect; Placebo's mechanisms.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Kirsch I. *Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects*. In The Placebo effect: An interdisciplinary exploration; Harrington, A., Ed.; Harvard University Press: Cambridge, MA, 1997; pp 166-186.
2. Cobb LA. Evaluation of internal mammary artery ligation by double-blind tecnhique. *N Eng J Med* 1959; 206: 1115-1118.
3. Fisher S, Lipman R S, Uhlenhuth E H, Rickels K, and Park L C. Drug effects and initial severity of symptomatology. *Psychopharmacology* 1965; 7: 57-60.
4. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment,* 1998, 1 Article 0002a. (disponível em http://journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html, última visita 05/03/2003).
5. Fields H L, Price D D. Toward a neurobiology of placebo analgesia. The placebo effect: An interdisciplinary exploration; Harrington A, Ed; Harvard University Press: Cambridge, MA, 1997; pp 93-116.
6. Ingvar M, Petersson KM, Petrovic P, Kalso E. Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295(Issue 5560): 1737-1740.
7. Amaral JA, Sabbatini RME. Placebo effect: the Power of the sugar Pill. *Mind & Brain* nº 9, 1999 (disponível em www.epub.org.br, última visita 05/03/2003).
8. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972; 1: 1279-82.
9. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *British Medical Journal* (*Clin Res Ed*) 1981; 282: 1576-8.
10. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo and finding the meaning response. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136: 471-476.
11. Hahn RA. The nocebo phenomenon: Scope and foundations. In *The Placebo Effect: An interdisciplinary exploration;* Harrington A, Ed; Harvard University Press: Cambridge, MA, 1997; 56-76.
12. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosupression. *Psychosomatic Medicine* 1975; 37: 333-40.
13. Trautmamn A, Eric V. Agrin – A bridge between the Nervous and Immune Systems. *Science* 2001; 292: 1667-1668.
14. Khan AA, Bose C, Yam LS, Soloski M J, Rupp F. Physiological regulation of the immunological synapse by agrin. *Science* 2001; 292: 1681-1686.
15. Nerem RM, Levesque MJ, Cornhill JF. Social environment as a factor in diet-induced atherosclerosis. *Science* 1980; 208: 1475-6.
16. Selye H. El estrés. *La tensión en la vida*. Segunda edición, Compañía General Fabril Editora SA, Buenos Aires, 1964.
17. Kaplan and Sadock's – Synopsis of Psychiatry 18th Ed. 1998 Williams and Wilkins.
18. Reichenberg A, Yimiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58.
19. Bueutler LE. Prozac and placebo: there´s a pony in there somewhere – comment on "Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication". *Prevention and Treatment* 1998; 1(26).
20. Frank JD. *Persuasion and healing* (rev. ed.). Baltimore: Johns Hopkins. 1973.
21. Kirsch I. *Changing expectations: A key to effective psychotherapy*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole, 1990.
22. Evans FJ. The placebo response in pain reduction. In JJ Bonica (Ed), *Advances in neurology: Vol. 4. Pain* (pp. 289-296). New York: Raven, 1974.
23. Greenberg RP, Fisher S. Examining antidepressant effectiveness: Findings, ambiguities, and some vexing puzzles. In S. Fisher & R. P. Greenberg (Eds.) *The limits of biological treatments for psychological distress.* 1989, Hillsdale, NJ: Erlbaum.
24. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
25. Temple RT, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-63.
26. Food and Drug Administration. Guidance for Industry – Acceptance of Foreign Clinical Studies. Clinical Medical. March 2001.
27. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Eng J Med* 2001; 344 (21-24).
28. Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164-6.
29. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 122-129.
30. Quitkin FM, Rabkin JG, McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Ross DC, Tricamo E, Fleiss J, Markowitz J, Klein DF. Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. *American Journal of Psychiatry* 1991; 148: 193-6.
31. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 1993; 150: 1617-29.
32. Sonawalla SB, Renshaw PF, Moore C M, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: a potential biological marker of true drug response to fluoxetine. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 1638-40.
33. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the Placebo Effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-737.
34. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects – Note of clarification on paragraph 29 added by WMA General Assembly, Washington 2002.
35. Council on ethical and judicial affairs of the american medical association. Surgical "Placebo" Controls. *Annals of Surgery* 235(2): 303-307.
36. Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Cook I A, O'Hara R, Mandelkern M. Relationship between brain activity and cortical perfusion in normal subjects. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 90: 125-40.
37. Cook IA, Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Osato S, Holschneider DH, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Altered cerebral energy utilization in late life depression. *Journal of Affection Disorders* 1998; 49: 89-99.
38. Leuchter AF, Cook IA, Uijtdehaage SH, Lufkin RB, Anderson-Hanly C, Abrams M, Rosenberg-Thompson S, O'Hara R, Simon SL, Babaie AB. Brain structure and function and the outcomes of treatment for depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58(suppl 16): 22-31.
39. MacDougal AG. El efecto placebo: un enigma para la ciencia del siglo XXI?. Interpsiquis 2001 (2) (disponível em www.psiquiatria.com, última visita 5/3/2003).
40. Hart C. The mysterious placebo effect. *Modern Drug Discovery* 1999; 2(4): 30-40.