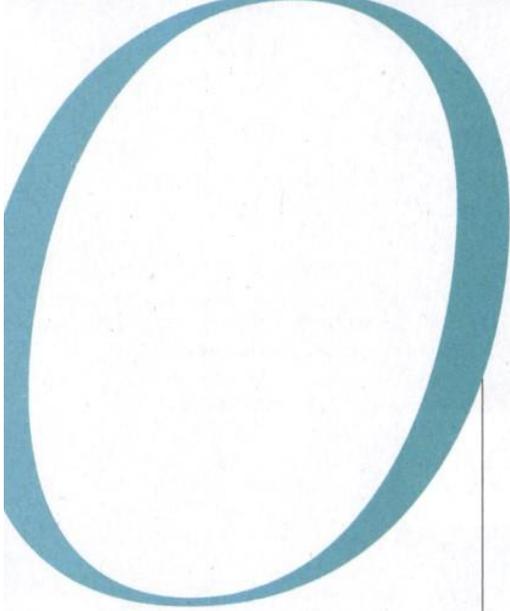


*Efeito placebo*

# QUANDO A MENTIRA NOS CURA

Há medicamentos sem princípio ativo que conseguem diminuir os sintomas dos doentes entre 20 e 30 por cento. Além de alterar a química do cérebro, os placebos podem afinar o sistema imunitário e contribuir para a cura. Leia um excerto do livro *O Efeito das Expectativas*, e descubra, ainda, como uma psicóloga portuguesa está a contribuir para o debate acerca da eficácia destes fármacos impostores

— POR DAVID ROBSON, JORNALISTA DE CIÊNCIA



O interesse renovado no efeito placebo teve início com um anesthesiologista norte-americano chamado Henry Beecher. A prestar serviço militar na Itália e em França no final da Segunda Guerra Mundial, Beecher tinha, com alguma frequência, de tratar de soldados com feridas verdadeiramente horríveis - carne rasgada, ossos fraturados e estilhaços cravados na cabeça, no peito e na barriga. Porém, ele ficou intrigado ao observar que muitos dos seus pacientes - cerca de 32 por cento - afirmavam não sentir qualquer dor, ao passo que outros 44 por cento manifestavam sentir apenas um desconforto ligeiro ou moderado. Quando lhes era dado a escolher, três quartos destes pacientes recusavam até os medicamentos analgésicos. Parecia a Beecher que o alívio por terem sido resgatados de um campo de batalha causara uma sensação de euforia que era, por si só, capaz de entorpecer a dor dos ferimentos. A interpretação que o paciente fazia da sua doença permitira, de alguma forma, que o cérebro e o corpo produzissem o seu próprio analgésico natural - um fenómeno muito além da compreensão da medicina dessa época.

A observação de Beecher revelou-se uma dádiva divina, uma vez que a morfina escasseava e os soldados tinham, por vezes, de ser submetidos a cirurgias sem anestesia - quer a quisessem ou não. De modo a criar a ilusão de tratamento, a enfermeira de Beecher injetava, por vezes, soro fisiológico no paciente enquanto assegurava que lhe estava a ser dado o analgésico verdadeiro. Os soldados respondiam muitas vezes surpreendentemente bem a este tratamento. Com efeito, Beecher estimou que o placebo tivesse uma eficácia de 90 por cento do medicamento verdadeiro; parecia até reduzir o risco de choque cardiovascular que pode advir da cirurgia sem sedação e analgesia, risco esse que pode ser fatal.

Estes soldados, que haviam arriscado a vida e a integridade física pelo seu país, dificilmente poderiam ser considerados

os típicos fingidores ou neuróticos que de um modo geral se julgava reagirem aos placebos. Nem tampouco se poderia argumentar que os seus ferimentos de guerra fossem qualquer tipo de doença imaginária. A resposta placebo era evidentemente mais prevalente e mais interessante do que se julgava.

A investigação de Beecher acabaria por levar ao uso generalizado de ensaios clínicos controlados com placebos, nos quais é aleatoriamente atribuída a cada paciente a toma ou de uma droga falsa (como um comprimido de açúcar) ou do verdadeiro tratamento sob escrutínio. Nem os médicos nem os pacientes sabem qual estão a tomar até à conclusão do ensaio, ocasião em que é "levantado o véu". Uma vez recolhidos todos os dados, os cientistas comparam os efeitos provocados pelo placebo e os efeitos sentidos pelos pacientes a receber o tratamento verdadeiro. Só os tratamentos que superaram significativamente o placebo obtêm aprovação para uso.

Na década de 1970, a Food and Drugs Administration americana já tinha aceite este protocolo, com o ensaio clínico controlado com placebos a não tardar a ser reconhecido como o padrão-ouro da regulação médica. Ele tem sido de inquestionável benefício para os pacientes: assegura que recebem tratamentos comprovadamente eficazes e permite também aos cientistas verificarem a segurança dos medicamentos antes de estes serem disponibilizados à população em geral.



“  
**O efeito placebo  
será bem mais  
potente se o  
prestador de  
cuidados de saúde  
parecer cuidadoso  
e competente”**

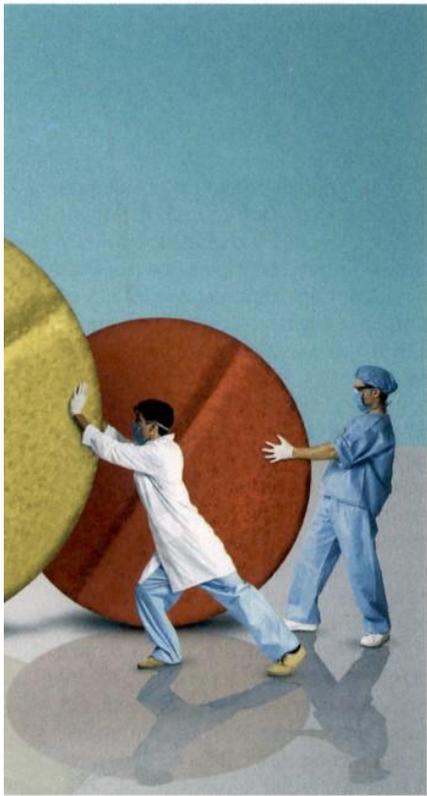
DAVID ROBSON, jornalista de Ciência



Infelizmente, esta forma de organizar as coisas ainda considera a resposta placebo como sendo uma perturbação incómoda; conquanto o medicamento tenha melhor desempenho do que a droga falsa, a resposta ao placebo é muitas vezes ignorada, ao invés de ser explorada. Não obstante, pelo menos os efeitos são registados, proporcionando uma imensidão de dados para os investigadores interessados no papel desempenhado pelas expectativas na medicina. E as suas descobertas nas últimas décadas têm sido realmente notáveis.

Veja-se o potente efeito analgésico que Beecher observara no campo de batalha - uma descoberta que tem sido replicada uma e outra vez em ensaios clínicos controlados com placebos a que foram submetidos analgésicos. Globalmente, os investigadores estimaram que a resposta placebo alcance cerca de 50 por cento do alívio da dor proporcionado pelo medicamento verdadeiro.

Este alívio da dor pode resultar de mudanças na experiência subjetiva, uma vez que a máquina preditiva vai recalibrando as expectativas do sofrimento. Contudo, parece também coincidir com distintas mudanças fisiológicas que imitam a ação das próprias drogas. Quando as pessoas tomam um placebo para substituir a morfina, por exemplo, o cérebro começa a produzir os seus próprios opioides, eles próprios capazes de atenuar a dor. Para provar isto, os cientistas administraram um placebo de analgésico em paralelo com o me-



GETTYIMAGES

◀ **Medicação** Muita gente pressupõe que o tamanho é sinónimo de eficácia, pelo que, para quem esteja a tomar comprimidos, quanto maiores eles forem, maior será a resposta

reforçando assim o fornecimento natural de dopamina por parte do cérebro.

Além de alterar a química do nosso cérebro, os placebos podem afinar o sistema imunitário. As alergias são causadas por uma reação excessivamente zelosa do sistema imunitário a substâncias de um modo geral inofensivas, mas que o organismo confunde com agentes patogénicos perigosos. Alguns medicamentos são capazes de mitigar essa resposta – tal como a mera expectativa de alívio. Quando os indivíduos desenvolvem uma reação alérgica cutânea, por exemplo, um tratamento com recurso a um placebo que suprima ostensivamente a inflamação pode reduzir o prurido e a dimensão dos vergões, mesmo não contendo qualquer ingrediente ativo. Entretanto, para quem tenha asma, um inalador vazio pode proporcionar cerca de 30 por cento dos benefícios do medicamento salmeterol.

#### ACREDITAR É SER

Em alguns casos, um tratamento com placebo pode mesmo ser um salva-vidas. Num ensaio de betabloqueadores, participantes que tomavam regularmente um placebo apresentavam metade da probabilidade de morrerem durante o ensaio do que aqueles que se mostravam menos diligentes a tomar os comprimidos. É claro que o placebo não tinha a mesma eficácia do fármaco ativo, mesmo admitindo que ambos fossem tomados com uma frequência idêntica e elevada, mas, ainda assim, os designados “aderentes ao placebo” viveram mais tempo do que as pessoas que apenas haviam tomado desregradadamente os comprimidos – contivessem eles o fármaco ou não.

A maior esperança de vida dos ditos “aderentes ao placebo” veio, entretanto, a ser demonstrada em muitos outros estudos, tornando assim difícil descartá-la como uma anomalia estatística. Uma possível explicação passa por essa adesão refletir simplesmente um estilo de vida mais saudável em termos gerais. Todavia, as diferenças mantêm-se, mesmo quando se controla toda a espécie de variáveis – sejam elas rendimento, nível académico e se alguém consome ou não tabaco, álcool, ou até comida em excesso – que poderiam servir para prever a probabilidade de morte. Isto deixa-nos perante a distinta possibilidade de o ritual regular de ingerir um comprimido ajudar, por si só, à manutenção de um corpo mais saudável, graças à esperança de uma saúde melhor que advém de estar a tomar uma putativa medicação.

Exatamente, como e porque reagimos aos placebos têm sido alvo de acedo debate, embora muitos investigadores defendam que este tipo de efeito da expectativa provém de pelo menos duas fontes. A primeira é uma resposta genérica de cura, uma reação evolutiva que permite ao corpo adaptar-se à presença de ameaças imediatas. Por exemplo, assim que sofremos uma lesão, precisamos de sentir dor para evitar maiores danos para o nosso organismo – o que nos faz ter mais cuidado com os movimentos. Se, porém, estivermos em segurança e a receber tratamento para os nossos ferimentos, a dor perde parte da sua função, pelo que podemos deixar que seja atenuada. Do mesmo modo, a inflamação é essencial para lidar com o contacto direto com um agente patogénico, mas pode impedir que outros processos sejam desencadeados para sanar os danos. Assim sendo, será útil que o sistema imunitário controle a inflamação quando se apercebe de que já estamos a caminho da recuperação. Tudo o que reduza o medo e a ansiedade acerca da nossa doença – incluindo a sensação de estarmos a receber cuidados médicos – pode provocar essa resposta genérica de cura, uma reação que, por si só, pode já ser poderosa. Os soldados de Beecher pareceram passar por algo assim – o mero facto de terem sido retirados do campo de batalha aliviara muita da sua dor –, mas também será verdade quando qualquer um de nós receber tratamentos médicos. De acordo com esta teoria, os placebos são um símbolo poderoso de cuidados e podem desencadear essa reação.

Crucialmente, a máquina preditiva também evoluiu para afinar as suas ações com base em experiências específicas, graças a um processo de aprendizagem intitulado condicionamento. Por exemplo, se estivermos a tomar um analgésico placebo julgando ser morfina, a libertação de opioides endógenos será mais intensa se já tivermos tomado morfina anteriormente. Do mesmo modo, a libertação de dopamina desencadeada por um placebo será bem mais intensa se já tivermos tomado um medicamento para a doença de Parkinson; e um placebo para contrariar a rejeição de um transplante será mais eficaz se já tivermos tomado o imunossupressor relevante. Em todos os casos, o cérebro está a ativar os sistemas que poderiam fazer o uso mais eficaz dos recursos do organismo, com base nas suas memórias e associações anteriores.

dicamento naloxona, usado para tratar as sobredoses de morfina ao bloquear os recetores de opioides presentes no cérebro. Sem margem para dúvidas, a naloxona reduziu drasticamente o efeito de alívio da dor do placebo, de modo idêntico ao que teria sucedido com a droga verdadeira. Essa reação seria impossível se o alívio da dor fosse meramente subjetivo. Pelo contrário, parece que o cérebro possui a sua própria “farmácia interna”, que lhe permite criar alguns químicos, como os opioides, à medida das necessidades.

Benefícios não menos arrebatadores podem ser vistos nos tratamentos para a doença de Parkinson, provocada por um défice de dopamina no cérebro. Além de estar ligada às sensações de prazer e de recompensa, a dopamina é essencial para a coordenação graciosa dos movimentos, o que explica o motivo por que os pacientes com Parkinson sofrem com frequência de tremuras descontroladas. Os medicamentos para tratar a doença aumentam os níveis de dopamina, ou então agem como substituto do neurotransmissor ao estimular as partes do cérebro que normalmente lhe respondem. Isso pareceria impossível de obter com um impotente comprimido de açúcar. No entanto, diversos ensaios têm revelado que um tratamento com placebos pode melhorar entre 20 e 30 por cento os sintomas dos doentes com Parkinson. Mais uma vez, a expectativa de melhoria permite de alguma forma ao cérebro explorar a sua “farmácia interna”,

# Aprender a dominar a dor

A psicóloga portuguesa **Cláudia Carvalho** está na linha da frente da investigação acerca do efeito placebo explícito, ou seja, quando as pessoas sabem que estão a tomar um medicamento falso

Recentemente, dois estudos pioneiros, conduzidos pela psicóloga Cláudia Carvalho, publicados na revista científica *PAIN*, em 2016 e 2021, vieram levantar a hipótese de ser possível ensinar as pessoas, recorrendo ao placebo explícito, a terem uma atitude mais ativa em relação aos sintomas da dor, passando a depender menos de medicamentos. A investigação da também docente do Instituto Universitário de Ciências Psicológicas, Sociais e da Vida (ISPA), em Lisboa, foca-se na lombalgia crónica, um dos problemas de saúde mais comuns entre a população – é a principal causa de redução de função e de mais anos vividos com incapacidade no mundo. No primeiro estudo, um grupo de pacientes com lombalgia crónica recebeu, durante três semanas, um placebo explícito, ou seja, um comprimido de “água com açúcar”, sabendo ser esse o caso. Todos os participantes,

pertencessem ou não ao grupo que tomou o placebo explícito, foram instruídos para que, enquanto durasse o estudo, “não mudassem nada na sua vida”. Ou seja, caso estivessem a tomar medicamentos, a seguir uma dieta ou a ir frequentemente ao ginásio, deveriam continuar a fazê-lo, da mesma forma que, se não o fizessem, não deveriam começar a fazê-lo. No final desse período, registou-se, entre os doentes que tinham tomado o placebo explícito, uma diminuição de até 30% do nível de dor e de incapacidade. Mais do que os sintomas que desaparecem devido à toma de um placebo, a autora do estudo valoriza estarmos, provavelmente, perante uma alteração na forma como os pacientes lidam com essas queixas. “Talvez as pessoas se tenham sentido mais ‘empoderadas’ e alterado o seu sentido de autoeficácia, isto é, a crença na sua capacidade de conseguir fazer algo, passando a conseguir gerir os sintomas de uma maneira diferente da que faziam antes”, explica a investigadora do Program in Placebo Studies & Therapeutic Encounter da Harvard Medical School, nos EUA. E parece

mesmo que a melhoria e a nova forma de se relacionar com a dor perduram no tempo. Se, no primeiro estudo, 87% dos participantes tomavam fármacos para controlar a dor, no estudo de seguimento de 2021, apenas 38% precisavam deles. Além disso, as pessoas que sentiam melhorias eram aquelas que mais tinham alterado o seu estilo de vida. “Não só adotaram outras estratégias de gestão da dor, como recorreram a medicinas alternativas e complementares, reduzindo o consumo de fármacos numa proporção estatisticamente significativa, além de fazerem exercício físico, perderem peso e serem mais ativas de uma forma geral”. As conclusões da psicóloga abrem, assim, a janela a uma abordagem clínica à doença crónica menos receptiva e mais ativa, ou seja, “deixarmos de ficar à espera que sejam os medicamentos e os médicos a fazerem tudo por nós e assumirmos a responsabilidade da nossa doença, fazermos coisas por nós para nos sentirmos melhor”. Cláudia Carvalho sublinha a necessidade de realizar mais estudos e análises que permitam responder à seguinte pergunta: “Quais são os mecanismos psicológicos que explicam a eficácia do efeito placebo explícito ao longo do tempo?” — MAN

Com o tipo de comunicação adequada, que apele ao tipo certo de experiências, será possível transformar qualquer coisa num placebo. Cientistas das Universidades de Columbia e de Stanford conseguiram mesmo persuadir alunos de que uma simples garrafa de água de nascente era uma bebida energética, contendo 200 miligramas de cafeína, com a pressão arterial dos alunos a reagir concomitantemente. Podemos nem ter de estar fisicamente presentes para sentir os benefícios: uma equipa suíça mostrou que um placebo administrado num ambiente de realidade virtual é capaz de reduzir a dor infligida a um membro bem real.

Não obstante, de um modo geral, a máquina preditiva depende de bastos estímulos diferentes para determinar as suas expectativas, confiando numa série de associações aprendidas noutros campos da vida, o que significa que algumas formas de placebo são consistentemente mais poderosas do que outras. Estes fatores podem ser tão superficiais como o tamanho – muita gente pressupõe que maior significa melhor, pelo que, para quem esteja a tomar comprimidos, quanto maiores eles forem, maior será a resposta quando comparados com comprimidos mais pequenos – ou a forma (as cápsulas parecem mais eficazes do que os comprimidos). Também podemos ser influenciados pelo preço. Por exemplo, considerar “barato” um tratamento para a doença de Parkinson parece fazer reduzir para metade os efeitos do seu placebo, em contraste com uma injeção idêntica, mas etiquetada como “cara”.

Por motivos parecidos, o marketing de um fármaco pode ter uma importância desmesurada: tomar um placebo de uma embalagem elegante de Nurofen – com as suas mensagens de “alívio profundo da dor” – é muito mais eficaz do que um comprimido que esteja assinalado como “ibuprofeno” genérico. Num ensaio, o Nurofen placebo mostrou ser poderoso a ponto de igualar os efeitos do analgésico ativo. Isso não deveria surpreender: vemos o Nurofen com tanta frequência – e ouvimos falar tanto do seu poder analgésico – que duvidamos menos dos seus efeitos, ao passo que um fármaco genérico pode parecer-nos pouco familiar e de menor qualidade.

De modo mais geral, as injeções tendem a ter efeitos mais fortes do que os medicamentos de administração oral, e as cirurgias são ainda melhores, quicá por ser mais simples entender e visualizar o seu mecanismo de funcionamento,





GETTYIMAGES

◀ **Aprendizagem** Com a ajuda dos placebos, o cérebro pode recorrer mais eficazmente à sua “farmácia interna”, com base nas suas memórias e associações anteriores

em contraste com os tratamentos que envolvam reações químicas complexas. Também somos influenciados pela idade do tratamento; se um medicamento ou dispositivo médico tiver acabado de ser aprovado e estiver a provocar grande entusiasmo, podemos sentir uma resposta mais intensa ao placebo do que se esse tratamento já tiver surgido há 30 anos. Por fim, é preciso ter em conta a relação entre nós e o prestador de cuidados de saúde. O efeito placebo será bem mais potente se ele parecer cuidadoso e competente.

Esta máquina preditiva atualiza as suas simulações de um modo espantosamente abrangente e coordena as reações do organismo usando qualquer estímulo que possa apurar as suas expectativas de recuperação. Não restam hoje dúvidas de que as expectativas podem moldar a nossa realidade física – e fazem-no mesmo.

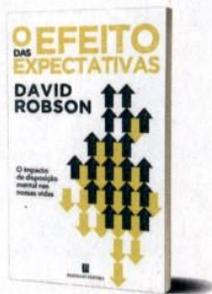
#### O PLACEBO HONESTO

Desde o século XVIII que todo o conceito do efeito placebo tem girado em torno da premissa de que as pessoas têm de acreditar estarem a receber um tratamento “real”, de modo que haja qualquer benefício apreciável.

Não obstante, vários estudos inovadores demonstraram que uma grande parte das pessoas reage aos placebos mesmo quando está perfeitamente ciente de lhe estar a ser administrado um comprimido inerte. Isso pode ser mais comum nas regiões em que o efeito

placebo seja já bem conhecido, mas dispomos hoje de provas suficientes de que “placebos etiquetados como tal” podem ter igual potência noutros lugares, desde que os cientistas proporcionem aos participantes uma explicação clara do cérebro enquanto máquina preditiva com a capacidade de influenciar as respostas do organismo.

Consideremos, por exemplo, um ensaio levado a cabo no tratamento de pessoas com dor crónica nas costas, conduzido pela psicóloga sanitária



### O poder da crença

O jornalista britânico David Robson mergulha no universo da neurociência no livro *O Efeito das Expectativas* (Bertrand, 360 págs., €18,80)

Cláudia Carvalho num hospital público de Lisboa, em Portugal – ensaio esse cujo sucesso agitou a comunidade científica aquando da sua primeira publicação, em 2016. Foi dado um frasco aos pacientes, claramente marcado “comprimidos placebo, tomar dois por dia”, e contendo cápsulas de gelatina de laranja. Cláudia Carvalho explicou que os comprimidos não continham qualquer ingrediente ativo, mas que poderiam, mesmo assim, provocar efeitos poderosos sobre o corpo através de processos como o condicionamento, após o que mostrou aos participantes um curto vídeo para consolidar essa ideia. De modo a evitar a sobrecarga do esforço emocional, frisou ainda aos pacientes que não precisavam de se sentir continuamente otimistas – uma perspetiva irrealista para alguém sujeito a dores permanentes – para que os placebos surtisses efeito; era o simples ato de tomar os comprimidos com regularidade que se configurava como sendo essencial para o êxito do tratamento.

Três semanas mais tarde, o impacto foi evidente, com os participantes no ensaio a relatarem uma redução de 30 por cento na avaliação da dor “habitual” e “máxima”, uma melhoria enorme que não havia sido vista num grupo de controlo de pacientes que tinham continuado como normalmente, sem lhes ser administrado o placebo etiquetado. Um questionário separado revelou ainda uma melhoria assinalável nas suas atividades quotidianas, tais como a capacidade de sair de casa ou de executar trabalhos fisicamente exigentes. No geral, os benefícios dos placebos etiquetados cumpriram o limiar típico para ter “significado clínico” – uma redução de 30 por cento nos sintomas – que se espera com um tratamento ativo.

Ainda mais espantoso, em 2020, Cláudia Carvalho publicou um artigo de seguimento em que demonstrava que os benefícios haviam perdurado cinco anos após o ensaio original. O conhecimento da resposta placebo parece ter ficado com os participantes, reforçando a sua capacidade global de lidar com a sua doença. As descobertas de Cláudia Carvalho refletem uma observação feita por muitos cientistas que entrevistei para este livro – que os participantes nas experiências acham com frequência que a consciência dos efeitos da expectativa lhes conferem poder, com benefícios duradouros que ultrapassam em muito o ensaio inicial. Artigo adaptado do capítulo *Uma Fraude*

Piedoso. [visao@visao.pt](mailto:visao@visao.pt)