

Examinando um poderoso efeito de cura através de uma lente cultural, e encontrando significado¹

Examining a Powerful Healing Effect through a Cultural Lens, and finding Meaning

Daniel Ellis Moerman

Professor emérito de Antropologia na Universidade de Michigan-Dearborn
dmoerman@umich.edu

Tradução:

Matheus Cervo

Cientista Social com ênfase em Antropologia
Mestrando do Programa de Pós-graduação em Comunicação
– Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Revisão Técnica:

Gabriela Tuane Tain Bessi

Pós-graduada em Metodologia do Ensino da Língua Inglesa – Uninter
Atua no Instituto de Ensino São José e na microempresa Teacher Tuane

RESUMO:

Neste artigo, argumento que o “efeito placebo” não existe; placebos existem, mas eles são inertes, portanto não têm efeitos (é isso que “inerte” significa). No entanto, sabemos que muitas vezes acontecem coisas após a administração do placebo. Dentre as várias causas para tal mudança, atribuo alguns efeitos aos significados (*meanings*) que os placebos transmitem aos participantes do evento médico – os médicos, enfermeiras, pacientes, família, comunidade, etc., do paciente. Chamo isso de “respostas de significado” e pesquiso aqui algumas das maneiras como elas ocorrem (com ou sem a presença de placebos). Em seguida, descrevo alguns estudos recentes que complicam dramaticamente a interpretação dos ensaios clínicos randomizados (ECR) e nossos entendimentos que, talvez, sejam excessivamente simplistas acerca da natureza da eficácia médica.

1 Capítulo do livro “*Placebo Talks*” escrito originalmente em inglês. O original pode ser acessado gratuitamente em:

https://www.researchgate.net/publication/314920386_Looking_at_placebos_through_a_cultural_lens_and_finding_meaning_Modern_perspectives_on_placebos_in_society

Introdução

Neste artigo, examinarei um poderoso efeito de cura por meio de lentes culturais.

O processo de cura humana é complicado e envolve várias dimensões diferentes que as vezes interagem e as vezes são aparentemente ortogonais. O componente mais importante é provavelmente a ação do sistema imunológico que opera de forma independente. Também estão envolvidos: a história natural de muitas doenças autolimitadas (resfriados, gripes, entorses, ossos quebrados simples); uma certa quantidade de condicionamento ou aprendizado, quando enfrentamos uma doença pela segunda ou terceira vez; regressão à média (isto é, às vezes as coisas simplesmente voltam ao “normal”); preconceito de pacientes ou investigadores tentando agradar uns aos outros e, talvez, a si próprios. A medicação pode desempenhar um papel, assim como um *significado* (*meaning*), que é a resposta cognitiva e emocional às ricas tramas de relacionamento de objetos de pensamento que são especialmente vivas em tempos de crise – como a doença de um cônjuge, de um filho ou de si próprio.

Nada disso é particularmente controverso, exceto talvez o último; geralmente entendido (ou como eu preferiria, mal-entendido) como o “efeito placebo”, este elemento importante no projeto de cura humana ocasiona desprezo periódico com análises que negam a existência dessas forças ou, quando consideradas, são triviais e de curta duração. Tenho certeza de que a maioria dos leitores está familiarizada com a mini-indústria de artigos dos drs. Hróbjartsson e Gøtzsche que chamaram a atenção para alguns dos piores artigos já escritos na história da medicina (HRÓBJARTSSON; GØTZSCHE, 2001).

Há uma longa história de tais artigos, tentativas globais de explicar como uma ilusão aquilo que é uma das forças mais importantes e interessantes da vida humana. Por que tal “ceticismo” persiste ao mesmo tempo que evidências poderosas continuam a se acumular às consequências biológicas do fato da assistência médica – seu significado (em vez de seu conteúdo) – é uma questão marcante sobre um fenômeno cultural. Acredito que a resposta a essa pergunta tenha pelo menos duas partes: primeiro, embora o reducionismo seja absolutamente essencial para a existência de uma abordagem científica da biologia humana, o fato é que alguns assuntos são mais facilmente “reduzidos” do que outros; alguns fenômenos, como a construção do sentido, são propriedades emergentes de todo o processo humano mental, emocional, religioso e histórico, e envolvem as interações de pessoas, comunidades, história e cultura de maneiras ricamente interessantes e importantes porque são complexos e desafiadores. Muitos desses processos são totalmente invisíveis para nós, ao mesmo tempo em que os incorporamos; em certo

sentido, incorporei o significado (*meaning*) da mesma maneira que incorporei meu fígado, do qual, a menos que algo de ruim esteja acontecendo, normalmente estou totalmente inconsciente. Ao confundir essas coisas com sistemas de comunicação relacionados, mas muito mais simples (cantos de pássaros, sinais de chimpanzés), banalizamos os aspectos mais surpreendentes de nosso ser, que são tão enormes e poderosos que muitas vezes simplesmente não os reconhecemos pelo que são. Podemos encontrar e nos mover dentro desse significado através de uma série de processos culturais: rituais, dança, música, literatura. Nós não entendemos a maior parte desses processos – e, na verdade, não precisamos entender: nenhum de nós, exceto o linguista mais habilidoso e educado, pode traçar os meandros da linguagem comum, e até mesmo os linguistas têm seus limites. No entanto, todos podemos conversar (bem... podemos tentar). Para uma introdução à ideia de significado, consulte o livro “Meaning” de Michael Polanyi (POLANYI; PROSCH, 1975).

Em segundo lugar, os médicos muitas vezes consideram esses assuntos onerosos, pois parecem atribuir-lhes ainda mais responsabilidade pelos resultados dos pacientes. “Meu Deus”, dizem eles. “Agora sou responsável pelo meu ‘comportamento ao lado do paciente’”. Mais fácil ignorar a coisa toda. Fazer isso, no entanto, é, a meu ver, perder algo de extraordinária importância humana aos conhecimentos médicos. Essa extraordinária vontade de descrever é uma questão interessante e complicada em si mesma, mas não podemos a considerar seriamente aqui.

Ao contrário do estudo de Hróbjartsson e Gøtzsche (2001), muitos estudos em laboratório e em clínicas mostraram que pessoas recebendo tratamentos inertes receberam benefícios significativos, mas poucos são tão elegantes e persuasivos quanto os de Fabrizio Benedetti. Em um estudo clássico de dor experimentalmente induzida (BENEDETTI; AMANZIO, 1997), uma injeção de solução salina – apresentada como um analgésico útil em cerca de 6 ou 8 palavras – foi dada aos membros de um grupo; o resultado é comparado a outro grupo que recebe uma injeção da solução salina sem a apresentação – trata-se da mesma injeção, mas a aplicação aconteceu sem palavras durante o processo. Essa é a única diferença entre os dois grupos. No entanto, o grupo em que houve uma explicação mostrou um declínio persistente nos relatos de dor, enquanto o grupo de infusão oculta mostrou um aumento contínuo da dor. Deixe-me qualificar: isso nos mostra que os

placebos têm efeitos? Não, *porque ambos os grupos receberam placebos*. A diferença entre os dois grupos foi palavras, *linguagem, enunciados significativos*.²

Não é tão fácil obter evidências assim tão claras na clínica, pois – principalmente por motivos éticos – é difícil negar a pacientes doentes ou feridos qualquer tratamento, seja ele placebo ou não. Existem, no entanto, alguns estudos desse tipo, incluindo um que analisa a extração de terceiros molares.

Os resultados encontrados por Gracely et al. (1979) em um estudo com sujeitos que sofreram a remoção dos terceiros molares mostram que: a dor em um grupo tratado com placebo diminuiu; em outro grupo não tratado de nenhuma forma, a dor continuou a aumentar por várias horas após a cirurgia. Os relatos de dor na Escala Visual Analógica (EVA) e na Escala de Descritores Verbais (EDV) caíram substancialmente após o tratamento inerte quando comparados com nenhum tratamento.

Uma das maiores dificuldades em tudo isso vem da confusão do que está acontecendo aqui com o tratamento com placebo. Imagine que os pacientes em algum ensaio mítico recebam comprimidos inertes chamados placebos. Uma semana depois, eles estão diferentes do início do estudo; essa diferença é o “efeito placebo”. Claro que não é. Os placebos são inertes; **eles não fazem nada**. Uma razão pela qual as pessoas podem estar diferentes é a regressão à média. A regressão à média não é causada por placebos, mas pelos critérios de seleção do estudo (selecione mil pessoas com hipertensão; deixe-as em paz por três meses e muitas delas agora terão pressão arterial “normal” conforme o tempo passa). Os placebos não causam mudanças devido à história natural e não causam condicionamento (para que ocorra o condicionamento, é necessário treinar o sujeito com uma droga ativa, que tenha uma resposta não condicionada; ver, por exemplo Ader, 1997). Se os placebos não fazem nada e são inertes, então parece possível que o que chamamos de “efeitos placebo” possam ocorrer sem os placebos.

Em um importante estudo, 835 mulheres que relataram que tratavam regularmente dores de cabeça com analgésicos de venda livre foram colocadas aleatoriamente em 4 grupos: um grupo recebeu placebo não rotulado; um recebeu placebo marcado com o símbolo de uma marca amplamente anunciada – “um dos mais populares analgésicos no Reino Unido, amplamente disponível por muitos anos e apoiado por extensa publicidade”; um recebeu aspirina não rotulada; e, por fim, outro recebeu aspirina com símbolo da marca. Os pesquisadores observaram a quantidade de alívio da dor de cabeça uma hora

2 Observe que esse experimento foi uma replicação em um novo nível de complexidade do estudo pioneiro feito uma geração antes por Levine, Gordon e Fields (1978).

depois de tomar os comprimidos (BRANTHWAITE; COOPER, 1981). Resultados: a aspirina foi mais eficaz do que o placebo, mas a aspirina com rótulo foi mais eficaz do que a aspirina sem a marca na embalagem, e o placebo de marca foi mais eficaz do que o placebo sem nada no rótulo.

Em particular, 55% das dores de cabeça relatadas por usuários do placebo rotulado melhoraram após uma hora (classificado como 2, 3 ou 4 na escala), enquanto apenas 45% de 410 dores de cabeça foram relatadas como mais tênues por usuários de placebo sem rótulo ($P_2 = 6,76$, $p < 0,01$). A aspirina alivia as dores de cabeça. Mas o mesmo acontece a partir do conhecimento de que os comprimidos que se está tomando são bons, algo aprendido na TV. A diferença aqui deve ser atribuída não ao placebo (que é, afinal, inerte), mas ao nome da marca que claramente não é neutra, aumentando o efeito tanto do placebo quanto da aspirina.

Da mesma forma, Benedetti relatou um experimento em que pacientes cirúrgicos foram tratados com quatro medicamentos diferentes adequados às suas condições; no entanto, metade dos pacientes recebeu seus medicamentos de forma aberta a partir de uma injeção de um médico, enquanto outra metade recebeu doses equivalentes dos mesmos medicamentos por infusão oculta através de uma linha intravenosa (BENEDETTI et al., 2003).

Os pacientes que receberam a medicação abertamente, sendo informados de que estavam prestes a recebê-la, relataram mais alívio da dor do que aqueles que receberam quantidades equivalentes das drogas secretamente. Um pesquisador da dor chamado Don Price, em um editorial, descreveu este estudo como a “avaliação dos efeitos do placebo sem grupos de placebo” (PRICE, 2001). Por mais que eu respeite Don Price, este é um uso infeliz da linguagem. Não houve placebos aqui. Então, obviamente, não houve nenhum “efeito placebo”. O que diferenciou os grupos separados neste estudo foram a *interação humana e as palavras*.

Price, no entanto, reconheceu isso: ele observou que, embora o aumento no alívio da dor no estudo provavelmente não fosse, por si só, clinicamente significativo, “tanto os cientistas pesquisadores da dor quanto a indústria farmacêutica vão até os confins do mundo para fazer melhorias dessa magnitude às drogas existentes. Adicionar uma ou duas frases a cada tratamento contra a dor pode ajudar a produzi-las”. Os placebos são inertes, mas a linguagem não!

E um estudo recente mostra que a linguagem precisa não ser enganosa de forma alguma. Kaptchuk (2010) mostrou que os pacientes com síndrome do intestino irritável

respondem favoravelmente ao cuidado compassivo, isto é, profissionais atenciosos e responsivos expressando preocupação, fornecendo informações precisas e discutindo cuidadosamente as preocupações com os pacientes. Mas outro grupo de pacientes que recebeu o mesmo cuidado compassivo, além de comprimidos de placebo três vezes ao dia, que lhes foi dito que eram placebos, isto é, comprimidos inertes que mostraram ajudar pessoas como eles no passado, teve um desempenho significativo (e clinicamente) melhor do que o primeiro grupo (KAPTCHUK, 2010).

Observe que a maioria dos exemplos que dei lida com a dor, claramente o sistema mais completamente mapeado para respostas de significado. Mas existem outros sistemas que também podem responder à linguagem e ao significado. Benedetti replicou seu experimento com drogas abertas/ocultas em três outras áreas: diazepam em estado de ansiedade, estimulação do núcleo subtalâmico em pacientes com Parkinson e administração de beta-bloqueadores (propranolol) e antagonistas muscarínicos (atropina) em voluntários saudáveis. Em todos esses casos, quando o tratamento foi administrado abertamente foi mais eficaz do que quando administrado secretamente (BENEDETTI et al., 2003; COLLOCA et al., 2004).

A Resposta de Significado (*The Meaning Response*)

Dado que não há placebos na maioria desses experimentos, não parece sensato chamar essas respostas de “efeitos placebo”. E o estudo da aspirina, que mostra que a marca pode potencializar o efeito de um medicamento inerte e de um ativo, indica que pelo menos uma dimensão do que está acontecendo aqui é o efeito do que *significam* os medicamentos. Eu defino a resposta do corpo ao significado como “os efeitos psicológicos ou fisiológicos a partir do significado no tratamento de doenças”. Muito do que é chamado de efeito placebo – a parte realmente *interessante*, isto é, respostas de significado eliciadas com medicamentos inertes – é um caso especial de resposta de significado, assim como muito do que é chamado de “efeito nocebo”.

Estou particularmente interessado nas respostas que as pessoas dão sobre o que as coisas significam ou sobre o que elas conhecem, sobre o que os outros costumam chamar de suas expectativas e anseios. Não uso esses termos porque elas me tornariam um antropólogo insensível à cultura; antecipo o fato de que pessoas em diferentes partes do mundo, com diferentes origens culturais, conhecerão o mundo de maneiras diferentes e poderão construir significados distintos para objetos ou experiências aparentemente

semelhantes. Eu sugeriria que, na maioria das vezes, as expectativas são o resultado de um complexo jogo de significados. As duas abordagens não são fundamentalmente diferentes, mas têm ênfases diferentes.

Também é importante observar que essas questões, onde o significado influencia a saúde e até a mortalidade, podem ocorrer bem fora dos limites comuns da clínica.

Dr. P.D. Phillips e colegas mostraram que, na presença de uma ampla gama de doenças em sino-americanos na Califórnia, aqueles que são entendidos pelas tradições chinesas de astrologia como particularmente suscetíveis a essas condições – em virtude do ano de seu nascimento – morrem significativamente mais cedo do que aqueles com as mesmas condições nascidos em outros anos. Aqui estão dois exemplos de 6 ou 8 que Phillips descreveu:

Anos de terra

Chineses nascidos nos “anos da terra”, isto é, anos terminando com 8 ou 9 – e consequentemente considerados pela teoria médica chinesa como especialmente suscetíveis a doenças que envolvem caroços, nódulos ou tumores – e que têm câncer linfático, morrem, em média, 4 anos mais cedo do que os chineses com câncer linfático nascidos em outros anos.

Doenças pulmonares

Aqueles com doenças pulmonares nascidos em “anos de metal”, anos terminando em 0 ou 1 – na teoria chinesa, “o pulmão é o órgão de metal” - morrem em média 5 anos mais jovens (cerca de 7% do tempo de vida!) do que os nascidos em outros anos. Essas diferenças não foram encontradas em um exame semelhante da mortalidade de milhares de californianos não chineses (PHILLIPS et al., 1993). Esses são exemplos muito convincentes de “respostas de significado”.

Morrer no 4º dia do mês

Em outro estudo, Phillips mostrou que sino-americanos e nipo-americanos tinham mais probabilidade de morrer no 4º dia do mês do que em qualquer outro, porque 4 é um número de azar; se 13 é um número azarado para os californianos em geral, não é azarado

o suficiente para aumentar a taxa de mortalidade (PHILLIPS et al., 2001). É importante notar que esses significados – de metal e pulmão, ou de terra e protuberâncias, ou de quatro azarados, não são noções concebidas por pacientes ou terapeutas individuais; são ícones de um tipo que permeia a língua e a cultura, neste caso, de imigrantes chineses e/ou de seus filhos nascidos nos Estados Unidos, em maior ou menor grau; Phillips mostra em um caso que os efeitos dessas crenças são influenciados pelo grau de comprometimento com a cultura asiática. Essas relações não têm nada a ver com ter um corpo asiático, mas com maneiras asiáticas de viver, pensar, se comportar e ser.

Ao menos algumas vezes, os processos biológicos podem ser “ativados”, ou talvez “suprimidos”, por aquele sistema de significados que chamamos de cultura.

Embora esses efeitos ocorram amplamente na vida humana, eles costumam ser mais clara e visivelmente exibidos na clínica. As pessoas trazem muitas coisas para seus compromissos com os médicos; os pacientes não são quadros em branco. Contudo, uma das influências mais poderosas sobre os pacientes são seus médicos. Dezenas de estudos demonstraram isso. Vou resumir um.

Essas atitudes médicas podem ser transmitidas aos pacientes de maneiras extremamente sutis e delicadas. Rick Gracely descreveu um experimento feito em fases em que os pacientes odontológicos foram informados de que receberiam placebo (o que poderia reduzir a dor da extração do terceiro molar ou não causar nada), naloxona (que poderia aumentar a dor ou não causar nada), o analgésico narcótico sintético fentanil (que pode reduzir a dor ou não causar nada) ou nenhum tratamento. Os indivíduos foram todos recrutados do mesmo fluxo de pacientes, com critérios de seleção consistentes pela mesma equipe. Na primeira fase do estudo, os médicos (mas não os pacientes) foram informados que o fentanil ainda não seria utilizado devido a problemas administrativos com o protocolo do estudo. É importante notar que o fentanil é bem conhecido no meio médico como uma droga muito poderosa, 100 vezes mais potente do que a morfina. Na segunda fase, os médicos foram informados de que agora os pacientes poderiam realmente receber fentanil. Os pacientes tratados com placebo durante a primeira fase do estudo não receberam nenhum alívio e, após uma hora, seus relatos de dor aumentaram significativamente. Na segunda fase do estudo, os pacientes tratados com placebo experimentaram uma redução significativa da dor com o tratamento inerte. A única diferença aparente entre os dois grupos era que os médicos sabiam que ninguém no primeiro receberia fentanil, enquanto os pacientes no segundo grupo poderiam receber (embora ninguém realmente tenha recebido, todos eles receberam apenas placebo). Não

está claro como os médicos obtiveram esses efeitos de seus pacientes em um estudo duplo-cego. Mas eles o fizeram (GRACELY *et al.*, 1985); os médicos claramente se impressionaram mais com o fentanil do que os pacientes.

O significado da crença, do entusiasmo ou do compromisso do clínico parece ser um princípio amplamente aplicável que pode ser visto em vários contextos diferentes.

Os antigos tratamentos tornam-se menos eficazes à medida que surgem novos.

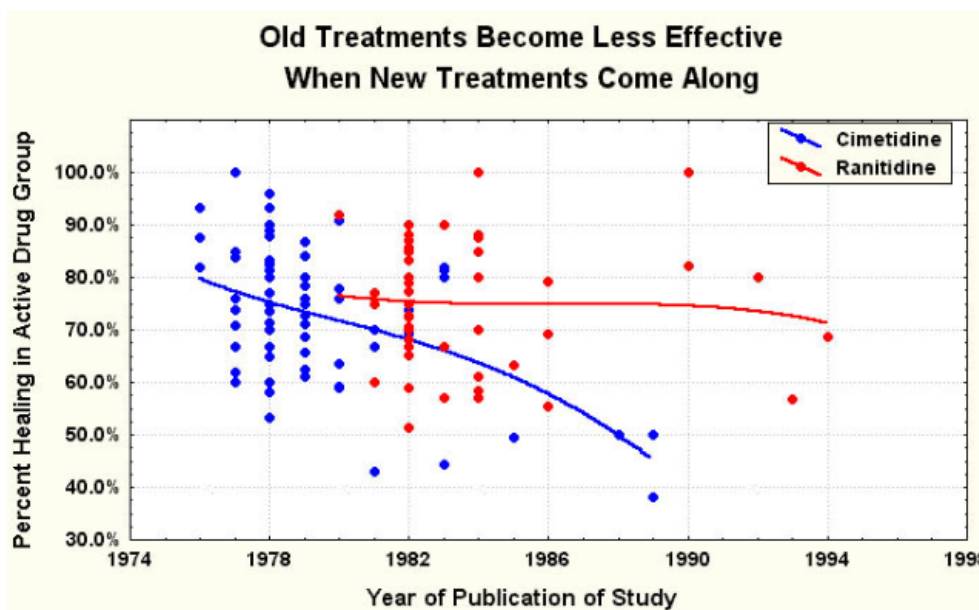


Figura 1. Estudos de eficácia por data de publicação para Cimetidina e Ranitidina, introduzidos para pesquisa em 1977 e 1980, respectivamente.

É, por exemplo, um lugar-comum na medicina que se deva usar drogas rapidamente antes que percam sua eficácia; este gracejo foi atribuído a William Osler, entre outros. Esses dados vêm de uma meta-análise do tratamento da úlcera (MOERMAN, 2000). A Figura 1 mostra as taxas de cura de grupos de drogas em ensaios controlados por endoscopia de duas drogas anti-secretoras, plotadas por ano de publicação do estudo. Pelo menos no mundo pré-internet dos anos 1970 e 80, eram os médicos, não os pacientes, que sabiam qual era a nova droga do momento. E, aparentemente, as drogas antigas tornam-se menos eficazes à medida que surgem novas.

As respostas de significado ocorrem em toda a medicina, na cirurgia e também na medicina interna.

Não tenho tempo para lembrar aqui a curiosa história de uma ligação bilateral da artéria mamária interna, que ganhou popularidade no final da década de 1950. Basta dizer

que, em dois raros ensaios duplo-cegos de um procedimento cirúrgico, combinados aqui, as pessoas gravemente doentes com angina e doença arterial coronariana se saíram tão bem (ou melhor!) com o procedimento simulado quanto com o “real”. 75% a 85% dos pacientes experimentaram melhora subjetiva e objetiva substancial, aumentando a tolerância ao exercício e reduzindo drasticamente o consumo de nitroglicerina; pacientes com cirurgia simulada (*sham*) receberam anestesia local e duas pequenas incisões no tórax que foram fechadas. Esses números estão dentro da faixa de aperfeiçoamento para os melhores tratamentos contemporâneos existentes uma geração mais tarde.

Um estudo recente mostrou os efeitos de marcapassos inativos vs. marcapassos ativos na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Três meses após a instalação dos marcapassos, ativados aleatoriamente ou não, todos os pacientes estavam melhores do que no início do estudo. Tanto os pacientes com marcapasso simulado quanto os com ativo se saíram melhor na maioria das dimensões do estudo: palpitações, tontura, falta de ar, dor no peito, autopercepção de saúde e assim por diante. Embora os marcapassos funcionassem melhor quando ligados, eles não eram tão melhores; eles parecem ter diminuído o “funcionamento cognitivo”, que melhorou muito em pacientes com marcapasso inativos (LINDE et al., 1999).

E em uma experiência recente em cirurgia cardíaca, a revascularização transmiocárdica [TMR, sigla em inglês], também há respostas de significado relevantes. A Revascularização Direta do Miocárdio Biosense (DMR, sigla em inglês) é uma variação dessa operação em que um cateter laser é inserido na artéria femoral, guiado para o ventrículo esquerdo e faz orifícios no coração, de dentro para fora. Esses procedimentos cirúrgicos são reservados para pacientes com angina mais grave e intratável. Em um estudo bastante notável, 299 pacientes com angina muito grave foram aleatoriamente designados para receber uma dose alta, uma dose baixa ou nenhuma dose de DMR.

No início do estudo, todos os pacientes foram classificados como classe IV na escala CSS – Classificação de Angina da Sociedade Canadense de Cardiologia –, uma avaliação médica que foi o resultado primário do estudo (CSS 4 significa “angina em repouso”, ou seja, “limitação severa”). Dois terços dos pacientes melhoraram dois ou mais graus na CCS. A melhora foi substancial, e igual, após 3 meses e 6 meses para pacientes que receberam dose alta, dose baixa ou nenhum tratamento, com cateter a laser inserido, mas não disparado. A percepção da doença foi dramaticamente melhorada, assim como

uma ampla gama de outras medidas de resultados secundários (LEON et al., 2005; LEON, 2000).³

Alan Johnson fez, eu acho, uma observação presciente em 1994: “As máquinas elétricas têm um grande apelo para os pacientes [e médicos] e, recentemente, qualquer coisa com a palavra ‘laser’ ligada a ela tem captado a imaginação” (JOHNSON, 1994). Ele deixou os médicos de fora, mas eu não deixo! Como um adendo, peço que você dê uma olhada nos sites das empresas que fabricam e comercializam esses instrumentos a laser, uma fonte primária de educação do paciente para esta cirurgia. Observe significados muito atraentes sendo criados a partir de feixes de laser virtuais com o *Macromedia Flash*.

O que sabemos, o que pensamos, o que somos levados a acreditar ou o que entendemos, quer saibamos ou não, pode ter um efeito significativo no contexto da assistência médica.

Deixe-me adicionar uma advertência importante; embora eu seja brando, pois é sempre prudente imaginar que toda intervenção médica inclui alguma parte da resposta de significado, esse nem sempre é o caso. Um estudo de uma estatina (Rosuvastatina) e seu efeito sobre o colesterol mostrou uma taxa de resposta à dose muito representativa: 8 grupos de pacientes receberam doses crescentes da droga, de 0 a 80 mg por dia. O grupo com 0 mg não teve resposta. Isso é incomum, mas muito interessante; sugere que o fígado opera de uma forma isolada da influência neurológica, o que parece estranho, mas não impossível. O que isso também mostra é que estamos lidando com uma forma complexa de fisiologia aqui, não de mágica. Se não é mágica, do que se trata?

Eu diria que é aqui que comparamos um dos maiores e mais interessantes desafios em toda esta arena; e eu diria que são desafios muito grandes, muito importantes e muito interessantes, desafios nível Prêmio Nobel. Uma das maneiras clássicas pelas quais as pessoas descartaram essas questões no passado foi dizendo: “Bem, está tudo na sua cabeça.” Acontece que eles estão certos, mas não da maneira desdenhosa que pretendiam.

A doença de Parkinson é conhecida há muito tempo pelos médicos como sendo suscetível à influência de tratamentos inertes. Estudos de imagem feitos por um grupo da Colúmbia Britânica mostraram uma base neurológica para essa observação clínica usual. Usando PET scan, os autores mostraram aumento substancial na ocupação dos receptores

3 Pode ser interessante notar que esta pesquisa, feita nos anos 1990, foi relatada pela primeira vez nas reuniões do *American College of Cardiology* na Flórida em 2000. O artigo em si não foi publicado por quase 6 anos; a leitura mostra pelo menos a este editor aposentado um caso claro de um artigo dramaticamente danificado pela revisão por pares.

D2 com dopamina no corpo estriado após uma injeção de solução salina em um paciente com Parkinson apresentado como seu medicamento padrão; o aumento da dopamina elimina o corante radioativo. Esses efeitos são semelhantes em magnitude ao efeito da anfetamina em pessoas saudáveis; os autores observam que uma área do núcleo accumbens também é suscetível ao efeito placebo no Parkinson (DE LA FUENTE-FERNANDEZ et al., 2001).

Em um estudo um pouco mais complexo, o metabolismo regional da glicose em exames PET scan de fluoxetina (Prozac nos EUA) mostrou se sobrepôr ao padrão metabólico do placebo em pacientes deprimidos. As regiões ativas nos respondedores à fluoxetina se sobrepõem à área onde a atividade era evidente nos respondedores placebo (LEUCHTER et al., 2002). Embora a resposta clínica dos pacientes com medicamento e placebo tenha sido muito semelhante neste estudo, a resposta do medicamento na atividade cerebral foi um pouco mais geral do que a resposta ao placebo. Em outro estudo semelhante, os autores concluíram que “o tratamento ativo com fluoxetina foi associado a alterações adicionais e únicas no tronco cerebral, corpo estriado e hipocampo” (MAYBERG et al., 2002). Isso pode ajudar a explicar por que, embora o tratamento da depressão com placebo seja quase tão eficaz quanto o tratamento com SSRIs (inibidores seletivos de recaptção de serotonina), muitas vezes há substancialmente menos evidências de efeitos colaterais indesejados com placebo.

Variabilidade na resposta de significado

Diante disso, que está “tudo na sua cabeça”, que isso envolve a linguagem, parece razoável imaginar que fatores culturais – diferentes maneiras de conhecer o mundo por meio da linguagem e do significado – moldarão diferentes respostas aos mesmos “placebos” ao redor do mundo. Há uma grande variabilidade na resposta de significado na medicina, que desejo examinar brevemente agora.

Se há uma única coisa em comum no mundo do efeito de significado ou de placebos, é que “os efeitos placebo ocorrem cerca de um terço das vezes”. Não posso abordar a história dessa ideia aqui, mas posso garantir que ela está errada.

Meu estudo das taxas de cura comprovadas endoscopicamente em 4 semanas, em 117 grupos de controle em testes de medicamentos anti-secretores prescritos para úlcera péptica, mostrou que eles variaram de 0,0% a 100% (MOERMAN, 2000). As respostas de significado podem ser extremamente variáveis. Estou convencido de que o estudo dessa

variabilidade pode ser a chave para desenvolver uma compreensão fundamental de como o significado interage com a biologia humana.

Cor

A cor faz diferença: mudar a cor de uma pílula pode alterar seus efeitos de várias maneiras. Em um caso específico, uma dúzia ou mais de estudos mostraram que os comprimidos vermelhos tendem a agir como estimulantes, enquanto os azuis tendem a agir como inibidores/sedativos. Além disso, embora eles provavelmente não percebam que estão fazendo isso, os fabricantes de medicamentos tendem a seguir o exemplo, colorindo seus medicamentos para corresponder a essas expectativas culturais. DeCraen mostrou que isso é geralmente verdade. Ele e seus colegas fizeram um estudo de 49 medicamentos que afetam o sistema nervoso disponíveis para venda na Holanda. Eles descobriram que os medicamentos estimulantes tendem a ser comercializados em comprimidos de cor vermelha, laranja ou amarela, enquanto os depressores ou tranquilizantes tendem a ser comercializados em azul, verde ou roxo (DE CRAEN et al., 1996).

Existem algumas exceções interessantes a esse padrão. Em uma série de experimentos na Itália, foi demonstrado que comprimidos para dormir azuis, ou placebos azuis apresentados como comprimidos para dormir, funcionavam melhor do que comprimidos de outras cores, mas apenas para mulheres italianas; os comprimidos azuis tendem a ter um efeito estimulante nos homens! Verificando com uma colega antropóloga ítalo-americana⁴, chegamos a seguinte especulação.

Muitas mulheres italianas têm uma relação especial com a Virgem que é, na tradição católica romana, a protetora das mulheres; na arte sacra, a Virgem Maria quase sempre é mostrada em azul. Esta iconografia – a virgem azul – vai muito além da Itália. Mas o relacionamento com as mulheres parece ser particularmente forte na Itália, embora possa ser assim em outros lugares também. E quanto aos homens: “*Azzurri*” é o nome (e a cor) da seleção italiana de futebol. O azul, para muitos homens italianos, não é uma cor de consolo, mas de emoção e estímulo, de alegria e loucura, de satisfação e, muitas vezes, de catástrofe (a seleção italiana ganhou a última Copa do Mundo em 2006, os últimos jogos quadrienais, derrotando a França). Mas azul dificilmente é a cor do sono.

⁴ Lola Romanucci-Ross sugeriu essa ideia.

Os símbolos costumam ser polissêmicos; uma única cor, o mesmo azul, pode ser associada a estímulo e excitação, e também associada a consolo e proteção. Parece uma maneira plausível de pensar sobre os resultados experimentais. Curiosamente, vale a pena mencionar que os fãs de futebol italianos gritam “*Forza Azzurri*” para torcer por seu time. Deixe-me observar que tenho uma certa simpatia por essa proposição, já que uma boa tradução de “*Forza Azzurri*” é “*Go Blue*”,⁵ o canto dos Wolverines da Universidade de Michigan que usam as cores amarelo-milho e AZUL enquanto brincam rotineiramente de futebol no *Michigan Stadium*, na frente de 110.000 fãs gritando. Não é uma visão soporífera, mesmo para um fã cansado como eu. Também é verdade que a seleção francesa de futebol, campeã da Copa do Mundo de 1998, é conhecida como *Les Bleus*. Não estou ciente de nenhuma evidência que mostre que isso tenha qualquer efeito sobre os comprimidos para dormir na França, ou em Michigan, nesse caso.

Forma

Assim como a cor pode fazer diferença no significado do medicamento, a forma também pode. Por exemplo, Ton de Craen demonstrou que o placebo injetado é mais eficaz do que o placebo oral no tratamento da enxaqueca (DE CRAEN et al., 2000). Quando o medicamento sumatriptano (conhecido nos Estados Unidos como Imitrex e como Imgran em outros lugares) foi introduzido pela primeira vez, ele estava disponível apenas na forma de injeção; hoje ainda está disponível dessa forma, mas também na forma de comprimidos e spray nasal. De Craen fez uma meta-análise de 35 estudos. Em pacientes tratados com placebo, entre aqueles tratados com um comprimido administrado por via oral, após duas horas, 26% dos pacientes relataram que a dor de cabeça havia melhorado (havia passado ou estava leve). Daqueles tratados com uma injeção de placebo, 32% dos pacientes melhoraram. Essa diferença é pequena (6,7%), mas é estatisticamente significativa ($P_2 = 9,4$, $p = 0,002$).

Número

Da mesma forma, o número de comprimidos pode fazer a diferença. Em uma meta-análise muito sutil, Ton de Craen mostrou que em cerca de 80 estudos de vários

5 A amiga e colega – e falante nativa de italiano – Emanuela Appetiti contribuiu para esta interpretação e ajudou na tradução da altamente idiomática “*Forza Azzurri*”.

medicamentos anti-cretórios para úlcera péptica, houve uma diferença significativa nas taxas de cura verificadas endoscopicamente para aqueles que tomaram 2 placebos por dia (36%) em comparação para aqueles que tomavam 4 por dia (44%), uma diferença de 8%, onde $P2 = 21,7$, $p < 0,0000$ (DE CRAEN et al., 1999).

Diferenças culturais nacionais

Existem também outros fatores culturais que estão associados a alguma variação (além da cor). Lembremos do estudo de injeção inerte vs. comprimido inerte para enxaqueca; as injeções funcionaram melhor do que as pílulas. Em estudos realizados nos Estados Unidos, o mesmo padrão apareceu: taxa de alívio de 22% por via oral vs. 34% por placebo subcutâneo. Em estudos feitos na Europa, entretanto, a diferença desapareceu: 27% oral vs. 25% taxa de alívio do placebo subcutâneo (DE CRAEN et al., 2000; MOERMAN, 2002). As injeções funcionam melhor do que as pílulas, mas apenas nos EUA. Existem diferenças culturais que moldam o efeito placebo.

Em meu trabalho com úlceras pépticas, a taxa média de cura por placebo (novamente, 4 semanas, endoscopicamente controlada) em 6 estudos alemães é de 59%; a taxa em 3 estudos brasileiros é de 7%. Para pacientes com úlcera em uso de placebo, o NNTb (Número Necessário para Tratar e para se Beneficiar)⁶ por ser alemão (e não brasileiro) é 2. Não há nenhuma razão óbvia para que esse seja o caso; contextualizar essas diferenças exigiria um estudo de pesquisa desafiador e complexo (para o qual não consegui financiamento após anos de esforço).

Estar mais perto de casa para os alemães: talvez brasileiros e alemães tenham tipos de úlceras fundamentalmente diferentes (embora não haja nenhuma evidência disso). Comparando os 6 estudos alemães com 5 estudos dos vizinhos das terras baixas do norte da Alemanha na Dinamarca e na Holanda, a taxa alemã de cura por placebo é de 59% em comparação com a taxa dinamarquesa/holandesa de 22%. Para pacientes com úlcera recebendo placebo, o NNTb para alemães (não dinamarqueses ou holandeses) é 3.

6 O NNTb (*Number Needed To Treat To Benefit*) é uma estatística clinicamente relevante que descreve o valor de um medicamento ou tratamento. Se em um ensaio com 100 indivíduos divididos em dois grupos, todos do grupo de drogas melhoraram enquanto ninguém do grupo de controle melhorou, então o NNTb, o número necessário de pessoas a serem tratadas para melhorar uma pessoa é 1. Se (mais realisticamente) 50 indivíduos do grupo de drogas e 25 do grupo de controle melhoraram, o NNTb seria o inverso do risco relativo ($1 / (0,5 - 0,25) = 1 / 0,25 = 4$); ou seja, seria preciso tratar 4 pessoas para melhorar uma pessoa.

Observemos que a situação não é simples; essas diferenças parecem variar de acordo com a doença: as taxas de cura do grupo de controle no tratamento da hipertensão são substancialmente mais baixas na Alemanha do que em outras nações ocidentais (MOERMAN, 2000). Esses não são fenômenos culturais genéricos, ou fenômenos “raciais”, mas parecem ser culturais específicos, visto que diferentes conceitualizações, entendimentos ou construções de doença em diferentes culturas parecem ter um impacto real na saúde e na cura.

Variação Histórica

De fato, esses tipos de diferenças podem ser vistos não apenas entre diferentes culturas, mas através do tempo, conforme as atitudes e os entendimentos mudam. Walsh (2002) revisou 75 ensaios de vários antidepressivos: tricíclicos e SSRIs em comparação com placebo. A eficácia do tratamento medicamentoso para a depressão aumentou substancialmente, de modo que a proporção de pacientes que respondem aos antidepressivos tricíclicos e aos SSRIs aumentou de cerca de 40% para cerca de 55%. No mesmo período, a proporção de pacientes que respondem ao placebo aumentou de cerca de 20% para cerca de 35%. A proporção de respostas foi fortemente correlacionada com o ano de publicação do estudo para o tratamento com drogas e placebo. Os autores concluem que “algum fator ou fatores associados ao nível de resposta ao placebo devem, portanto, ter mudado significativamente durante este período. Infelizmente, não fomos capazes de identificar esses fatores” (WALSH et al., 2002).

No entanto, o assunto não parece muito complicado para mim. Na última geração, houve uma clara mudança de consciência entre médicos, pacientes, amigos e, em geral, de todos, no sentido de que a depressão pode ser tratada com medicamentos. Isso simplesmente não era o caso (ou, pelo menos, não era amplamente compartilhado) 20 ou 25 anos atrás.

Recentemente, em 1970, por exemplo, *Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman e Gilman (1970), uma fonte de referência padrão, estava claramente mais entusiasmada com a terapia eletroconvulsiva (ECT) do que com o tratamento com imipramina ou amitriptilina, medicamentos que eram vistos como impossíveis de serem mais eficazes do que a ECT (GOODMAN; GILMAN, 1970).

Hoje, embora praticamente nunca tenhamos ouvido falar em ECT,⁷ todos nós “sabemos” que os medicamentos são eficazes para a depressão; lemos nos jornais, nas revistas científicas; vemos isso em dramas de TV e, pelo menos nos EUA, em anúncios de empresas farmacêuticas em todos os lugares, tanto na mídia profissional quanto em comerciais de TV, blogs e, é claro, em nosso e-mail de *spam*, Twitter e Facebook.

Os medicamentos antidepressivos estão disponíveis na farmácia e, sob a forma de erva de São João,⁸ na seção de suplementos e vitaminas do supermercado local. À medida que mudamos nossos pontos de vista sobre a eficácia dos medicamentos, sua eficácia muda, assim como a de seus mimetizadores placebo nos testes. Os significados mudam e também as respostas de significado.

E embora eu ainda não tenha encontrado qualquer indicação disso na literatura médica, há relatos da imprensa (SILBERMAN, 2009) que sugerem que, recentemente, muitas grandes empresas farmacêuticas ficaram preocupadas após perderem milhões de dólares no desenvolvimento de remédios após seus medicamentos experimentais não terem superado o placebo nos testes de fase II. Há indicações de que eles formaram um comitê secreto para comparar todos os resultados de seus próprios testes e determinar o que está acontecendo, por que o efeito das drogas falsas está aumentando.

Conclusões

O que sabemos, entendemos, pensamos e sentimos; o que nos é dito e em que acreditamos; nossa formação cultural; as relações que temos com clínicos – nossos médicos, residentes, internos, enfermeiros, auxiliares, atendentes e provavelmente recepcionistas e atendentes de estacionamento – podem afetar muito diretamente nossa resposta aos medicamentos, inertes ou não. Essas questões são, atualmente, em grande parte deixadas ao acaso, ou à ideologia, ou às forças do mercado, mas raramente estão sujeitas a uma ciência robusta, embora isso seja menos verdadeiro hoje, felizmente, do que era uma década atrás. As implicações clínicas dessas questões são claramente ricas e completas, e virtualmente não examinadas.

⁷ Também é verdade que, independente da opinião pública sobre a ECT após o filme “Um Estranho no Ninho”, ela continua sendo uma valiosa opção de tratamento para muitos com depressão severa e debilitante (KELLY; ZISSELMAN, 2000).

⁸ Nota do tradutor: *St. John Wort* no original em inglês é uma planta que tem o nome científico *Hypericum perforatum*. No Brasil, essa planta é conhecida popularmente como Erva de São João.

Um “apêndice”: dilemas do placebo ou “o significado contra-ataca”

No outono de 2009, o NEJM (*The New England Journal of Medicine*) publicou dois artigos notáveis na mesma edição, descrevendo dois ensaios clínicos randomizados, um da Mayo Clinic e um de um grupo de pesquisadores em Melbourne, Austrália. Os testes analisaram um procedimento cirúrgico denominado vertebroplastia de fraturas vertebrais osteoporóticas dolorosas. Pessoas idosas, especialmente mulheres, frequentemente têm osteoporose, que leva ao enfraquecimento das vértebras, que, às vezes, simplesmente se quebram. Com a vertebroplastia, as vértebras quebradas são reparadas com uma injeção de cola medicinal – polimetilmetacrilato ou PMMA. Estima-se que existam 750.000 pessoas nos Estados Unidos com tais fraturas; existem até 9 procedimentos de vertebroplastia por 1000 pessoas nos Estados Unidos anualmente, e o atendimento primário anual para essas fraturas nos Estados Unidos é estimado na faixa de \$ 12 a \$ 18 bilhões em 2002 (WEINSTEIN, 2009). Esta é, portanto, uma indústria substancial.

No estudo australiano, 71 pacientes concluíram o período experimental; o grupo verum teve o procedimento padrão, enquanto o grupo controle foi submetido a um procedimento simulado em que nenhuma agulha foi inserida no osso. No experimento da Mayo Clinic, 131 pacientes concluíram o experimento; ambos os grupos receberam anestesia na vértebra fraturada, mas o grupo controle não recebeu a injeção subsequente de PMMA. Em ambos os estudos, o PMMA foi aberto e liberado na câmara de operação por ter um odor característico (embora provavelmente não fosse tão característico para os pacientes).

No estudo da Mayo Clinic, um mês após a cirurgia, “não houve diferença significativa entre o grupo de vertebroplastia e o grupo de controle ... [e] ambos os grupos tiveram melhora imediata nas pontuações de incapacidade e dor após a intervenção” (KALLMES et al., 2009). No estudo australiano, houve reduções significativas na dor geral em ambos os grupos de estudo em cada avaliação de acompanhamento. Em 3 meses, as reduções médias na pontuação geral da dor foram iguais para ambos os grupos. “Melhorias semelhantes foram observadas em ambos os grupos com relação à dor à noite e em repouso, funcionamento físico, qualidade de vida e notável melhora” (BUCHBINDER et al., 2009). Em ambos os estudos, todos os pacientes melhoraram, com cirurgia ativa ou simulada. É importante notar o dilema aqui: normalmente, se o tratamento não for melhor que o controle, ele é abandonado como tratamento. Mas aqui, tanto o tratamento quanto

o controle trouxeram melhorias significativas na vida de pacientes idosos (tratamento: 74,2 anos; controle: 78,9 anos), principalmente mulheres.

Para complicar as coisas, há dois estudos recentes de acupuntura para dor lombar, um feito na Alemanha (o experimento GERAC) e outro feito em vários locais na costa oeste dos Estados Unidos. No experimento GERAC, 1.162 pacientes participaram de um experimento de três braços: acupuntura tradicional chinesa em um grupo, acupuntura simulada (agulhamento superficial em pontos não utilizados na acupuntura) no segundo grupo e tratamento convencional (medicamentos, fisioterapia e exercícios seguindo as diretrizes alemãs padrão) no terceiro. O resultado foi medido em termos de resposta a um dos dois questionários-padrão de dor. Os resultados em 6 meses mostraram que 48% do grupo de acupuntura verum melhorou; 44% do grupo de acupuntura simulada melhorou e 27% do grupo de tratamento padrão melhorou. “A dor lombar melhorou por pelo menos 6 meses após o tratamento com acupuntura. A eficácia da acupuntura, verum ou simulada, foi quase o dobro da terapia convencional” (HAAKE et al., 2007).

O estudo americano inscreveu 638 adultos que foram aleatoriamente distribuídos em 4 grupos: acupuntura individualizada, acupuntura padronizada, acupuntura simulada (usando um palito em um tubo-guia) e atendimento padrão (à escolha do paciente e de seu médico, geralmente uma combinação de medicamentos e fisioterapia). O resultado primário foi baseado em entrevistas por telefone com base no Questionário de Incapacidade de Roland-Morris; havia uma série de medidas de desfecho secundárias. Os pacientes nos grupos de acupuntura ganharam 4,4 a 4,5 pontos na escala de incapacidade em comparação com 2,1 pontos para o grupo de tratamento usual, 8 semanas após o tratamento. Essas alterações, em geral, ainda eram evidentes, no mesmo padrão, após 52 semanas. “Em conclusão, os tratamentos semelhantes aos da acupuntura melhoraram significativamente o desempenho em pessoas com dor lombar crônica” (CHERKIN et al., 2009).

Esses estudos notáveis demonstram o quão eficaz a terapia “inerte” pode ser, mas é claro que a cirurgia óssea em cada grupo foi complexa e dramática; não há espaço aqui para descrever o conjunto de fluoroscópios elaborados onde esse trabalho é feito (muitos desses procedimentos são feitos por radiologistas!). Existem procedimentos diagnósticos muito elaborados e ricos em tecnologia envolvidos no processo de dedução de um sofrimento complexo, uma dor debilitante, a uma linha simples e visível em um raio-x, reparável com uma pequena gota de supercola.

Da mesma forma, a acupuntura tem levado uma vida encantadora na América desde a apendicectomia chinesa de James Reston, em 1971. Milhões de americanos fizeram tratamentos de acupuntura, embora talvez apenas meia dúzia deles entendam alguma coisa sobre *qi*. E agora sabemos que a acupuntura é melhor para o tratamento da dor lombar (uma grande inimiga da medicina convencional) do que tratamento médico convencional, no entanto, não é substancialmente melhor do que os tratamentos simulados.

Como conciliar esses estudos com nossa compreensão cotidiana da causalidade médica é desafiador. Mas eles nos forçam a considerar o papel – em todos os âmbitos da medicina – do poder do ritual, da narrativa e da performance da medicina, que, cada vez com mais frequência, parecem superar soluções “baseadas em evidências”.

Referências

ADER, R. The role of conditioning in pharmacotherapy. In: HARRINGTON, A. (Org.). *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997, p. 138-165.

BENEDETTI, F. et al.. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, v. 6, n. 1, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/1522-3736.6.1.61a>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

BENEDETTI, F.; AMANZIO, M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, v. 52, n. 2, p. 109–25, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9185235/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

BRANTHWAITE, A.; COOPER, P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *British medical journal* (Clinical research ed.), v. 282, n. 6276, p. 1576-1578, 1981. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1505530/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

BUCHBINDER, R. et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 6, p. 557–568, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0900429>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

CHERKIN, D. C. et al. A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Archives of Internal Medicine*, v. 169, n. 9, p. 858–866, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832641/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

COLLOCA, L. et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, v. 3, n. 11, p. 679–684, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488461/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

CRAEN, A. J. et al. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 48, n. 6, p. 853–860, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00094.x>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

CRAEN, A. J. et al. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *British medical journal (Clinical research ed.)*, v. 313, n. 7072, p. 1624–1626, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8991013/>. Acesso em: 21 de jun. 2021.

DE CRAEN, A. J. et al. Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *Journal of Neurology*, v. 247, n. 3, p. 183–188, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10787112/>. Acesso em: 21 de jun. 2021.

DE LA FUENTE-FERNANDEZ, R. et al. Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in parkinson's disease. *Science*, v. 293, n. 5532, p. 1164–1166, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11498597/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. Nova York: The Macmillian Company, 1970.

GRACELY, R. H. et al. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet*, v. 8419, n. 43, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856960/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

GRACELY, R. H. et al. The effect of naloxone on multidimensional scales of postsurgical pain in nonsedated patients. *Society for Neuroscience Abstracts*, v. 5, n. 609, 1979.

HAAKE, M. et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: Randomized, multi-center, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Archives of Internal Medicine*, v. 167, n. 17, p. 1892–1898, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893311/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in major depressive disorder. *The Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 14, p. 1807–1814, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11939866/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

HRÓBJARTSSON, A.; GÖTZSCHE, P. C. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, v. 344, n. 21, p. 1594–1602, 2001. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200105243442106>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

JOHNSON, A. G. Surgery as a placebo. *Lancet*, v. 344, n. 8930, p. 1140–1142, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7934500/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

KALLMES, D. F., et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 6, p. 569–579, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0900563>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

KAPTCHUK T. J., et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, v. 5, n. 12, 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015591>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

KELLY, K. G.; ZISSELMAN, M. Update on electroconvulsive therapy (ECT) in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 48, n. 5, p. 560–566, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811552/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

LEON, M. B., et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 46, n. 10, p. 1812–1819, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286164/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

LEON, M. DMR in regeneration of endomyocardial channels trial (DI-RECT). *12th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutic*, Washington DC, p. 17-22, 2000.

LEUCHTER, A. F., et al. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, v. 159, n. 1, p. 122–129, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11772700/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

LEVINE, J. D.; GORDON, N. C.; FIELDS, H. L. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, v. 2, n. 8091, p. 654–657, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/80579/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

LINDE, C., et al. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, v. 83, n. 6, p. 903–907, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190407/>. Acesso: 25 de jun. 2021.

MAYBERG, H. S., et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, v. 159, n. 5, p. 728–737, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986125/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

MOERMAN, D. E. Cultural variations in the placebo effect: Ulcers, anxiety, and blood pressure. *Medical Anthropology Quarterly*, v. 14, n. 1, p. 1–22, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10812563/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

MOERMAN, D. E. *Meaning, Medicine and the “Placebo Effect”*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

PHILLIPS, D. P., et al. The Hound of the Baskervilles effect: Natural experiment on the influence of psychological stress on timing of death. *British medical journal* (Clinical research ed.), v. 323, n. 7327, p. 1443–1446, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC61045/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

PHILLIPS, D. P.; RUTH, T. E.; WAGNER, L. M. Psychology and survival. *Lancet*, v. 342, n. 8880, p. 1142–1145, 1993. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(93\)92124-C/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(93)92124-C/fulltext). Acesso em: 25 de jun. 2021.

POLANYI, M.; PROSCH, H. *Meaning*. Chicago: The University of Chicago Press, 1975.

PRICE, D. D. Assessing placebo effects without placebo groups: An untapped possibility? *Pain*, v. 90, n. 3, p. 201–203, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207391/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

SILBERMAN, S. Placebos are getting more effective. Drugmakers are desperate to know why. *Wired*, Nova York, 24 de ago. 2009. Disponível em: <https://www.wired.com/2009/08/ff-placebo-effect/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

WALSH, B. T., et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *The Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 14, p. 1840–1847, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11939870/>. Acesso em: 25 de jun. 2021.

WEINSTEIN, J. N. Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 6, p. 619–621, 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejme0905889>. Acesso em: 25 de jun. 2021.