



Efeitos placebo e nocebo: Importância das expectativas de tratamento e da interação paciente-médico para os resultados do tratamento

Helena Hartmann^{1,2} & Ulrike Bingel^{3*}

¹ *Social, Cognitive and Affective Neuroscience Unit, Department of Cognition, Emotion and Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria*

² *Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, Netherlands*

³ *Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany*

* *Autor correspondente (Ulrike.Bingel@uk-essen.de)*

Introdução

A nossa vida é determinada pelas expectativas, oscilando entre a esperança e o medo, mas o quão positivas ou negativas são as nossas expectativas vai depender, em grande parte, das experiências que tivemos e lembramos, bem como do contexto em que construímos as nossas expectativas. Isto aplica-se em todas as áreas da vida, incluindo a medicina. São essas expectativas e experiências anteriores que os doentes carregam com eles quando vão a um médico ou terapeuta. Este panfleto pretende explicar como o nosso cérebro e corpo reagem aos efeitos placebo e nocebo, como as expectativas podem modular os resultados da dor e do tratamento analgésico e o papel que a relação doente-médico tem nesta modulação.

Quais são os efeitos placebo e nocebo e como contribuem para tratamentos farmacológicos ativos?

O efeito placebo é uma mudança positiva, física ou psicológica, que ocorre após tomar medicação sem o ingrediente ativo, tal como um comprimido de açúcar ou após uma cirurgia simulada. No que



respeita à dor, estes efeitos são chamados de placebo com efeito analgésico ou hipoalgésico, ou seja, há alívio da dor [1]. Estes efeitos placebo são resultam de uma expectativa positiva que temos relativamente a um tratamento [2]. É importante referir que as expetativas positivas também podem modular substancialmente a eficácia e a tolerância a tratamentos convencionais, normalmente precristos e com eficácia intrínseca (ou seja, farmacologicamente ativos). Por exemplo, podemos reagir bem a uma certa medicação para a dor, porque nos lembramos que aliviou a nossa dor nas costas no passado (ver Figura 2 para uma visão geral de fatores que influenciam os efeitos placebo e nocebo).

Por outro lado, os tratamentos também podem ser influenciados por expetativas negativas, e tal é designado por efeito nocebo [1]. Se um doente descobre, por exemplo, que uma medicação foi mal tolerada por alguém que conhece, a mesma medicação é suscetível de ser menos eficaz ou causar efeitos colaterais. Este efeito é designado por nocebo com efeito hiperalgésico, havendo, portanto, um aumento da dor reportada pelo doente.

No caso do remifentanil, um opióide potente com efeitos analgésicos, os efeitos da expetativa devem ser tidos em conta (ver Figura 1). De facto, verifica-se que, em doentes com expetativas de efeitos positivos na redução da dor com remifentanil, o efeito analgésico é mais potente. Pelo contrário, em doentes com expetativas negativas, aliadas à preocupação de que a dor pudesse piorar, não houve analgesia após remifentanil [3]. Este efeito modulador das expetativas de cada doente foi demonstrado para outros tratamentos, podendo acelerar a cicatrização após cirurgia e os efeitos de terapias manuais e intervenções psicológicas.



IASP 2022
GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET

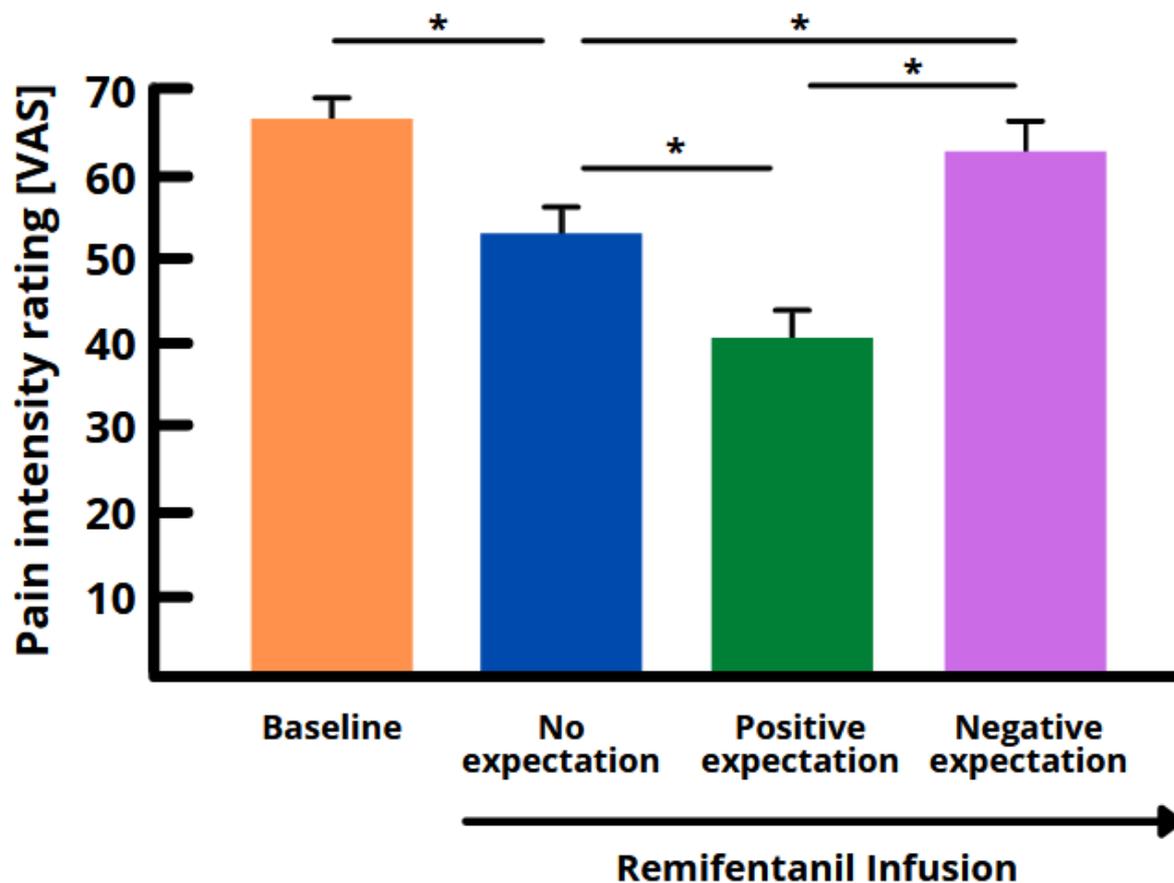


Figura 1. O gráfico de barras acima mostra a eficácia do remifentanil em doentes com diferentes expectativas que receberam estimulação térmica dolorosa. Verificou-se que o efeito deste fármaco nas classificações de intensidade da dor pode variar consideravelmente, dependendo se o indivíduo recebeu a infusão de remifentanil sem expectativas (azul), expectativas positivas (verdes) ou expectativas negativas (roxas) da medicação. As expectativas positivas e a percepção que o remifentanil iria produzir analgesia tornaram-no mais eficaz. Em indivíduos com expectativas negativas e com percepção que o remifentanil iria agravar a dor, verificou-se que o efeito era invertido, como se o indivíduo não tivesse tomado qualquer medicação. Esta figura foi gerada pelos autores deste folheto utilizando desenhos gratuitos da plataforma Canva (<https://www.canva.com/>), mas baseia-se numa figura de [2]. * indica diferenças significativas entre as classificações médias de intensidade da dor de duas condições. VAS = escala analógica visual.



Nalguns casos, existe mesmo um efeito placebo quando os doentes sabem que estão a tomar um comprimido sem ingrediente ativo, o chamado “efeito placebo de rótulo aberto” [4]. Trata-se de uma área de investigação muito ativa, e os dados iniciais mostram que estes placebos podem contribuir para o tratamento e cura quando usados em combinação com tratamentos bem estabelecidos considerados *gold standard* [5]. As interações entre o doente e o prestador de cuidados são consideradas um dos muitos fatores que contribuem para a sua aplicação bem-sucedida.

O que acontece no cérebro e no corpo durante os efeitos placebo e nocebo?

Os efeitos da expectativa não são aleatórios, mas sim dependentes de processos psiconeurobiológicos complexos que decorrem no cérebro [6]. Foi já demonstrado que a simples crença que um determinado tratamento é eficaz resulta na ativação de mecanismos corporais que potenciam os efeitos do tratamento. Esta situação pode ser descrita como uma espécie de “farmácia interna”. As técnicas de imagiologia mostram que, naquela situação, certas áreas cerebrais, incluindo zonas de controlo endógeno da dor, são ativadas. Por exemplo, se um doente esperar que um determinado tratamento vá aliviar a sua dor, no seu cérebro são libertados opióides endógenos, que contribuem para o alívio da dor e podem regular ao nível da medula espinhal as vias ascendentes que transmitem o sinal doloroso. Além disso, os efeitos placebo e nocebo, podem também afetar outros processos fisiológicos, incluindo a respiração, digestão e atividade do sistema imunitário [7].

Como podemos usar os efeitos da expectativa positiva e negativa (isto é, do placebo e nocebo) para melhorar o tratamento?

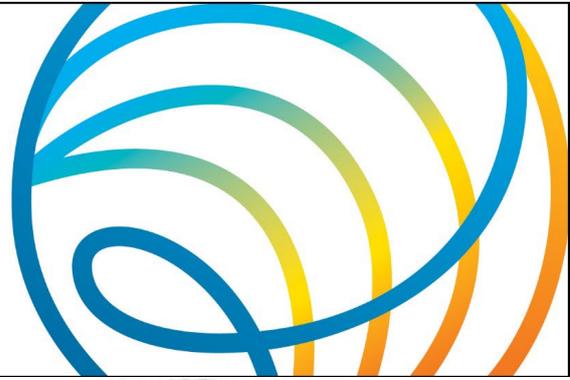
Na prática clínica, o poder da expectativa deve ser sistematicamente aproveitado para maximizar a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos, bem como a conformidade dos doentes com a adesão aos regimes de tratamento prescritos [8]. Mas como é que isto pode ser feito? As expectativas que um paciente desenvolve são moduladas por vários fatores, incluindo o que o médico diz, o que o doente acredita, lembra ou observa, bem como o doente normalmente reage aos tratamentos (ver Figura 2). Aqui, os profissionais de saúde têm a oportunidade de influenciar decisivamente a forma como um doente pensa sobre um tratamento ao sair do seu consultório ou do hospital.



IASP 2022
GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



Verbal Suggestions

What physicians, health professionals and others tell us about a treatment, for example, what side effects it has.

Learning & Memory

Our knowledge and past experiences about the same or a similar treatment, for example, whether it worked well before.



Context Factors

What happens in our environment in relation to the treatment, for example, how friendly the doctor is to us.



Personality

Our genes partly determine how we react to a treatment, for example, how optimistic vs. anxious we are in general.



Sugestões Verbais
O que os médicos, profissionais de saúde nos dizem sobre um tratamento, por exemplos os efeitos adversos

Aprendizagem e memória
O nosso conhecimento e experiências prévias sobre o mesmo tratamento ou similar, por exemplo, se funcionou bem ou não

Fatores contextuais
O que acontece no nosso ambiente relacionado com o tratamento, por exemplo, o quão amigável o médico é para nós

Personalidade
A nossa genética determina parcialmente a forma como reagimos a um tratamento, por exemplo, se estamos otimistas ou ansiosos



Figura 2. As expectativas dos doentes acerca de um determinado tratamento são moldadas por vários fatores, incluindo sugestões verbais de médicos e outros profissionais de saúde, o contexto em que a informação sobre o tratamento é comunicada, o conhecimento prévio do doente sobre o tratamento, as suas crenças e experiências passadas com alguns medicamentos e tratamentos, e a sua personalidade. Esta figura foi criada pelos autores deste folheto, utilizando desenhos gratuitos disponíveis na plataforma Canva (<https://www.canva.com/>).

É importante sublinhar que a interação doente-médico é um poderoso e crítico modulador do resultado final da abordagem terapêutica. A comunicação vai afetar o efeito da medicação (se funciona e quão bem funciona) e a tolerância do doente à mesma. Regra geral, os doentes que mais acreditam num tratamento são os que mais beneficiam dele. Por isso, é importante que os médicos dispendam tempo na construção de uma relação de confiança com o doente e expliquem com clareza os objetivos e benefícios de um tratamento. Igualmente, a forma como um médico comunica a informação desempenha um papel fundamental. Pode dizer-se ao doente "10% das pessoas experimentam efeitos colaterais" ou que "90% das pessoas toleram muito bem a medicação". Não se trata de reter ou de aligeirar a seriedade das informações a comunicar, mas sim de as partilhar de uma forma que deixa os doentes menos ansiosos.

Como deve um médico, fisioterapeuta ou enfermeira comunicar com o paciente sobre um tratamento? Quais devem ser as suas palavras exatas? Quão cruciais são os gestos e expressões faciais? A Tabela 1 resume algumas das estratégias a que os médicos e profissionais de saúde podem prestar atenção ao interagir com os pacientes e comunicar tratamentos.

Estratégias de gestão de expectativas dos doentes para médicos e profissionais de saúde

- Utilize um estilo de comunicação autêntico e empático quando interagir com os doentes. Preste atenção à forma como apresenta e explica um tratamento, por exemplo, a sua aparência, gestos, expressões faciais e a informação verbal dada.



- Avalie e faça uma gestão regular das ansiedades, preocupações, crenças, conhecimentos prévios e expectativas positivas vs. negativas em relação ao tratamento, por exemplo, através de questionários padronizados em vários pontos de tempo.
- Forneça informações adequadas sobre doenças, diagnósticos e tratamentos, adequando-as às expectativas do doente e considerando cenários realistas de resultados.
- Faça perguntas proactivas depois de fornecer informações sobre um tratamento para evitar distorções da informação e mal-entendidos (por exemplo, peça aos doentes para resumirem as informações fornecidas).
- Forneça medicação "aberta", ou seja, certifique-se que os doentes são devidamente informados sobre as propriedades do tratamento, o seu mecanismo de ação e o efeito pretendido (por exemplo, efeitos analgésicos de um fármaco).
- Maximize as associações positivas e minimize as negativas entre a intervenção terapêutica e os fatores contextuais (por exemplo, o ambiente em que o tratamento é administrado).
- Otimize a expectativa do tratamento e de efeitos adversos, mas evite defraudar as expectativas (por exemplo, o doente esperar que um tratamento funcione melhor do que irá funcionar).
- Equilibre a apresentação dos efeitos de tratamento desejados versus adversos e reformule positivamente a informação sobre os efeitos secundários, para minimizar os efeitos nocebo.
- Ensine e treine estratégias com os doentes para lidar com possíveis efeitos adversos.
- Consulte os sistemas de informação padronizados baseados na Web que fornecem informações baseadas em evidências, em vez de utilizar comentários não comprovados e fomentadores de ansiedade.
- Melhorar o design, o *layout* e o conteúdo dos folhetos informativos, incluindo folhetos explicando os mecanismos e efeitos de tratamentos farmacológicos, por exemplo, utilizando linguagem adequada para leigos e apresentações orientadas para os doentes (gráfica em vez de numérica).



- Faça uma gestão ativa das expectativas negativas e estimule expectativas positivas sobre um tratamento, por exemplo, escolhendo um determinado regime de tratamento em vez de outro, dependendo das experiências prévias do doente.
- Utilize a aprendizagem observacional, por exemplo, fomentando a interação entre pares e a divulgação de resultados positivos, com pacientes anteriores ou através de vídeos com pacientes que respondem bem a um tratamento analgésico.
- Forneça pistas multissensoriais (por exemplo, visual, olfativa, gustativa) associadas à medicação ativa para continuar a condicionar os processos no paciente.

Tabela 1. Esta tabela mostra algumas das estratégias que os médicos e profissionais de saúde podem utilizar quando pretendem promover expectativas positivas (levando a efeitos placebo) e evitar expectativas negativas (levando a efeitos nocebo). Esta tabela foi criada pelos autores deste folheto, mas com base na informação em [2].

Desafios e direções futuras

As expectativas individuais e a experiência prévia dos doentes são particularmente importantes. No futuro, os profissionais de saúde deverão prestar mais atenção a estes quando selecionam e comunicam os tratamentos a implementar [9]. O objetivo deve ser que os doentes iniciem um tratamento com expectativas positivas, evitando a construção de expectativas negativas. Estas definições de expectativa "padrão" poderiam reduzir a dose necessária de um medicamento e, portanto, minimizar o risco de efeitos secundários.

Estas observações também são do interesse da indústria farmacêutica e devem ser consideradas durante o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo a escolha de ingredientes ativos, formas de administração (por exemplo, comprimidos, creme ou injeção), dosagem e informação do doente.

É importante sublinhar a importância dos efeitos placebo e nocebo, mas a resposta individual varia em função dos sintomas, fase de progressão da doença, tratamento escolhido e fatores centrados na pessoa, como fatores genéticos e a personalidade individual. Algumas pessoas são inerentemente otimistas e compreensivas, enquanto outras são mais ansiosas e céticas. Além disso, as expectativas podem variar com a condição existente, por exemplo, dor crónica vs. dor aguda. Os médicos e outros



profissionais de saúde podem e devem prestar mais atenção às características individuais de cada doente antes de induzir certas expectativas sobre um tratamento, sejam elas positivas ou negativas [10]. As expectativas devem ser sempre adaptadas ao indivíduo e à sua história.

Por último, é importante referir que os esforços de investigação atuais visam identificar fatores psicológicos e neurobiológicos que permitam a previsão e gestão personalizada dos efeitos das expectativas para otimizar os efeitos do tratamento de forma individualizada [2]. Esta estratégia pode contribuir para a prevenção ou redução do fardo dos efeitos colaterais indesejados e o uso indevido de analgésicos, em particular dos opióides.

Agradecimento

Este folheto foi inspirado e apoiado pelo projeto SFB/TRR 289 Treatment Expectation, financiado pela Fundação Alemã de Investigação (Project-ID 422744262). Para mais informação, consulte www.treatment-expectation.de.

Versão Portuguesa:

APED – Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

Célia Duarte Cruz, Departamento de Biomedicina – Unidade de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina Universidade do Porto; i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto

Lista de referências

- [1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-561.
- [2] Bingel, U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:48-56.
- [3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil. *Science Transl Med* (3)70:70ra14.
- [4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-



label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026604.

[5] von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17436]. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.

[6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.

[7] Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.

[8] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204.

[9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063-2064.

[10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.