

Sobre placebo e efeito placebo

Erney Plessmann de Camargo
Mônica Teixeira

A partir do final do século XIX, a medicina passa a se espelhar nas ciências experimentais. Ao mesmo tempo, acelera-se o processo de surgimento de novas drogas, das quais se passa a exigir eficácia. É neste contexto que o placebo começa a ganhar nova estatura. Até ali, valiam definições parecidas com a primeira encontrada, do dicionário médico Hooker, de 1811: placebo é aquilo que se dá ao doente mais “para agradá-lo do que para beneficiá-lo” – podendo ser uma infusão ou um escalda-pés. Placebo é a primeira pessoa do futuro do indicativo do verbo *placere* – agradar. A palavra aparece na tradução latina da Bíblia, na frase: “Agradarei a Deus na região dos vivos”. Agradar, aqui, também quer dizer obedecer, fazer o que Deus quer que seja feito.

A inflexão da medicina aprofunda-se a partir da metade do século XX. Nela, o placebo – re-formado – ocupa lugar definidor no quadro dos ensaios clínicos, tímidos de início, mas sofisticadíssimos atualmente (*Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, vol. IV, n. 1, mar/2001), e a palavra afasta-se do “eu agradarei” da Bíblia latina. A nova definição é operacional e funcional: qualquer ensaio clínico obriga o uso de controles que permitam de fato avaliar a eficácia de um medicamento, método diagnóstico ou procedimento cirúrgico qualquer. Esses controles foram rebatizados de placebos e servem

para neutralizar variáveis do próprio ensaio clínico, fornecendo um pano de fundo nivelador para o ensaio. No caso de testes de medicamentos, o placebo corresponde a preparações iguais sob todos os aspectos à droga sendo testada, mas sem o chamado princípio ativo. Por exemplo, se a droga em teste é administrada sob a forma de comprimidos vermelhos e ovais, o placebo também o é, porém contendo amido ou qualquer substância inerte em vez da droga. A grande idéia por trás deste procedimento é que o placebo não tem efeito algum, enquanto a droga o tem e assim é perfeitamente possível avaliar os efeitos (favoráveis ou desfavoráveis) da droga. Tudo ia muito bem até que começaram a se acumular evidências mostrando que placebos também têm efeitos que a Medicina não pode mais ignorar.

O *workshop The Science of the Placebo*, patrocinado pelo National Institute of Health (NIH) norte-americano, em novembro de 2000, é um bom exemplo sobre como o desafio que o placebo representa é recebido pelo *establishment* da pesquisa em medicina. O subtítulo do encontro — *Em direção a uma agenda interdisciplinar de pesquisa* — definia seu principal objetivo. Dois institutos do NIH responsabilizaram-se pela organização: o National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) e o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Presidiram-no Harry A. Guess, diretor de pesquisa do laboratório Merck (com 4% do mercado global, primeira no *ranking* das farmacêuticas), e Arthur Kleinman, antropólogo médico, do NCCAM. O encontro durou três dias. Reservou-se um terço do tempo às mesas sobre o efeito placebo propriamente dito, outro terço às mesas sobre as implicações do efeito placebo nos ensaios clínicos, e o terço final ao debate em torno do programa de pesquisas. Sobre ele, decidiu-se pelo lançamento de três iniciativas “trans-NIH”, segundo a definição dos dois institutos, duas das quais lançadas em outubro de 2001, e para as quais a apresentação de projetos ocorreu em abril último. A primeira delas denomina-se “O efeito placebo na prática clínica”, e quis estimular a investigação dos “fatores do encontro paciente-clínico que promovem a resposta ao placebo de maneira a permitir que a intervenção terapêutica possa ser intensificada para melhorar a saúde e promover o bem-estar”. A segunda, “Elucidação dos mecanismos básicos do efeito placebo”, objetivava “estimular a pesquisa destinada a delinear os mecanismos biológicos pelos quais placebos levam a seus efeitos fisiológicos e psicológicos finais”. A cada uma das iniciativas, o NIH alocou dois milhões e meio de dólares. O orçamento total da instituição é da ordem de 25 bilhões de dólares para 2002. A terceira linha de pesquisa, que envolve a ética do placebo nos testes clínicos, espera implementação.

Em março, a editora do *British Medical Journal*, BMJ Books, publicou o livro homônimo ao workshop, uma reunião dos artigos encomendados aos palestrantes pelos organizadores. Segundo eles, pretendia-se que os artigos oferecessem aos 500 participantes “uma avaliação acadêmica do estado da arte da pesquisa em placebo feita por biólogos, epidemiologistas, bioestatísticos e cientistas sociais e do

comportamento”. Assinam o capítulo introdutório os dois presidentes e Joan Wilentz, que escreve habitualmente sobre assuntos de medicina. Nele, apresenta-se um resumo das comunicações sobre “a ciência do placebo”.

A perspectiva dos organizadores

O placebo é eficaz, e chegou a hora de a ciência decifrar sua eficácia: esta é a causa dos organizadores. A existência mesma do workshop é atribuída ao “sucesso espetacular da biologia reducionista na segunda metade do século XX”. Qualificada como “impensável” uma década antes, a idéia de o proeminente NIH convocar uma conferência sobre placebo pôde ganhar corpo por dois motivos: primeiro, o fato de os estudos de biologia celular e molecular terem quebrado antigas fronteiras entre as especialidades médicas e os campos científicos, ao revelarem em detalhe as conexões extensas e recíprocas ligando os sistemas endócrino, imune e nervoso; segundo, o fato de a “caixa preta do cérebro em si mesma estar se rendendo” a duas tecnologias, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética funcional (fMRI). Imagens produzidas por estas tecnologias mostram vias metabólicas e núcleos cerebrais específicos ativados em seguida à estimulação por placebos. Estes “avanços” proporcionam *insights* sobre a questão: “como a mente e o corpo interagem na orquestração da experiência humana”, que os autores dizem “central na biologia”. Esta questão desdobra-se em outra, sobre como estas interações afetam o processo de cura.

Efeito placebo é definido como “as mudanças benéficas fisiológicas ou psicológicas associadas com o uso de medicação inerte, intervenções simuladas (*sham procedures*), ou em resposta a encontros terapêuticos ou símbolos, entre eles o *avental branco*” – indicação de que os médicos conhecem este seu poder. Os autores registam que há céticos, apenas para antepor a eles a opinião prevalente, entre os participantes, de que os efeitos do placebo parecem ser reais e significativos: o rei está vestido, diz o texto, não nu. A referência citada no texto é o artigo “Is the placebo powerless?”, publicado pelo *New England Journal of Medicine* em maio de 2001, posteriormente à realização do encontro. Durante o workshop, tratou-se de “explorar as implicações éticas e metodológicas do uso do placebo na clínica e na pesquisa”, e de também “explorar a natureza do placebo e de seus efeitos das perspectivas psicossocial, cultural, comportamental, e biológica”, trazendo para isto provas obtidas por meio de experimentos.

Trata-se de apreender o placebo no quadro hipotético dedutivo, separá-lo do “medicamento”, para torná-lo, desde que enquadrado, “aliado terapêutico”. Domar o placebo, eis outra súmula da causa do NIH.

Histórias sobre o placebo e seus efeitos

1. Pílulas e poções funcionam quando oferecidas dentro do quadro de um sistema de medicina, qualquer que seja ele.

2. Efeitos de placebo modulam tratamentos farmacologicamente inativos e tratamentos ativos.

3. Pacientes hospitalizados cuja convalescença pós-cirúrgica ocorreu num quarto com vista, tiveram sua dor reduzida e deixaram o hospital de 7 a 9 dias mais cedo do que aqueles do mesmo hospital internados em quartos que davam para o estacionamento.

4. Estudantes de medicina receberam uma ou duas cápsulas-placebo, de cor rosa ou azul. Foi dito aos estudantes que uma das cápsulas era estimulante, outra sedativo. Um questionário aplicado depois mostrou que as cápsulas rosas agiram como se fossem estimulantes, enquanto as azuis como sedativos. Quem engendrou o experimento atribuiu os efeitos à sinonímia da cor rosa com “para cima”, “quente”, “perigo” e de azul com “para baixo”, “quieto”, “frio”. Duas cápsulas-placebos, também se aferiu com o questionário, foram mais efetivas do que uma.

5. Um grupo de 835 mulheres, todas tomadoras de doses maiores do que as indicadas de analgésicos para dor de cabeça, foram divididas em quatro sub-grupos. O grupo A tomou placebo sem marca; o grupo B, placebo rotulado com marca de aspirina largamente anunciada pela publicidade; C, a mesma aspirina em embalagem sem rótulo; D, aspirina de marca largamente anunciada. Pediu-se às mulheres que escolhessem uma nota para descrever como se sentiam uma hora depois de tomar as pílulas. A escala variava de menos um a quatro, menos um sendo “pirei” e quatro, “a dor passou completamente”. Quem tomou aspirina sem princípio ativo e com marca sentiu-se melhor do que quem tomou aspirina sem princípio ativo e sem marca; quem tomou aspirina com princípio ativo e com marca melhorou mais do que quem tomou aspirina com princípio ativo sem marca. “O conhecimento de que as pílulas eram boas pílulas” aliviava a dor de cabeça. Este é um estudo de 1981.

6. Dois grupos foram instruídos sobre os benefícios da ginástica aeróbica. A um dos grupos foi dito que, em dez dias, sua capacidade aeróbica iria crescer, e também que seu bem-estar psicológico aumentaria. Ambos os grupos reportaram melhora aeróbica, mas apenas entre o primeiro deles mencionou-se melhora da auto-estima.

7. Separou-se um grupo de pessoas com dor de dente em dois subgrupos. A todos foi dito que poderiam vir a receber ou narcótico, ou antagonista de narcótico, ou placebo; e que os tratamentos poderiam diminuir a dor; aumentá-la; ou não ter efeito sobre ela. O teste era duplo cego. Quem aplicava a droga e os questionários sobre a intensidade da dor sabia que um dos dois subgrupos de pacientes seria

dividido em três conjuntos, e oferecidos a eles um dos três tratamentos mencionados; e que o outro subgrupo seria dividido em dois subconjuntos, recebendo placebo ou o antagonista de narcótico. Os pacientes não sabiam disto, apenas os médicos. O placebo só fez efeito entre o primeiro grupo. Aparentemente, o fato de os médicos não esperarem melhora para o segundo grupo resultou em não haver melhora no segundo grupo, isto apesar do fato de os clínicos não saberem quem estava recebendo o que.

8. O dado muito citado do estudo de Beecher (1955), que afirma ser um terço a parte dos pacientes que se beneficia de efeitos de placebo, foi chamado de enganoso no *workshop*. As respostas a placebo variam de indivíduo para indivíduo, de grupo para grupo, entre ensaios clínicos, pela doença tratada, e pela natureza da droga ou intervenção estudada. Também de país para país; e, dentro de um mesmo país, de doença para doença.

9. Quanto mais potente é visto o fármaco, mais fortes são os efeitos de placebo associados a ele.

10. Estudos das décadas de 1960 e 1970, cujo desejo era entender os mecanismos do placebo, buscaram identificar “traços de personalidade” entre aqueles que apresentavam “resposta a placebos”. Os estudos encontraram resultados variados: os que reagem ao placebo, diziam, são menos inteligentes, menos educados, mais freqüentemente neuróticos ou psicóticos, mais freqüentemente mulheres, de classes sociais mais baixas, mais dependentes, inadequados, imaturos, impulsivos, atípicos, deprimidos, religiosos. Também mais provavelmente têm sintomas obsessivo-compulsivos, de hipocondria, raiva e hostilidade, confusão, e dificuldades de *performance*. Acredita-se hoje que os estudos falharam em mostrar correlação entre a resposta a placebos e traços de personalidade; os resultados parecem falar mais sobre o pensamento a respeito de placebo e de seus efeitos, do que sobre os pesquisados.

11. A resposta a placebo, na clínica médica, tem maior probabilidade de acontecer quando o paciente vê o clínico como experimentado, competente, otimista; quando o clínico espera que o tratamento ajude; quando médico e paciente concordam quanto ao tratamento.

12. Em um estudo com café e café descafeinado, o grupo em teste foi dividido em dois subgrupos. Em um deles, nem sujeitos nem aplicadores sabiam quem tomava o que. O outro subgrupo foi informado que tomaria café quando, na verdade, recebeu café descafeinado. No segundo grupo, mais freqüentemente ocorreu aumento da pulsação.

13. A droga imunossupressora ciclofosfamida foi administrada por via injetável a pacientes com esclerose múltipla, que ingeriram primeiro um xarope sabor anis. Num teste duplo cego, um grupo de pacientes tomou o xarope e recebeu um por cento da dose habitual de ciclofosfamida (que não deveria ser eficaz). A contagem de

leucócitos, medida da ação da ciclofosfamida, diminuiu em oito entre dez pacientes.

14. Placebo-injeção é mais efetivo do que placebo-comprimido; placebo-operação é melhor que ambos.

15. Num estudo, voluntários foram submetidos a choques elétricos em sessões sucessivas. Na primeira sessão, foram expostos a choques dolorosos. Foi então dito a eles que a segunda sessão de choques se seguiria à aplicação de um creme analgésico. Em vez disto, a intensidade do choque foi diminuída e o creme placebo aplicado. Na terceira sessão, o creme placebo foi aplicado novamente, mas a intensidade do choque aumentada até o nível da primeira. Os voluntários mantiveram a resposta de alívio da dor.

16. Num outro estudo dos mesmos pesquisadores, o grupo foi dividido em dois. A ambos os grupos foi dito que o creme reduziria a dor, e ambos foram submetidos a choque na sessão um e a aplicação do creme placebo, com intensidade de choque reduzida, na sessão dois. No entanto, a um dos grupos foi dito que o choque na segunda sessão seria mais brando do que o da sessão anterior; na terceira sessão, quando a intensidade do choque voltou ao nível da primeira sessão, só o grupo que não recebera nenhuma informação sobre a intensidade dos choques registrou alívio da dor.

17. Induziu-se dor em um grupo de voluntários por meio de um torniquete aplicado aos braços. Para obter analgesia pelo uso de placebo, os pesquisadores usaram injeções repetidas de morfina, seguidas de injeções-placebo, e de um analgésico não opiáceo, seguida também de injeções-placebo. A analgesia suscitada por placebo, no grupo a quem antes se ministrara morfina, foi revertida por naxolone, o antagonista da morfina.

18. Na analgesia por placebo, quando os participantes são perguntados sobre a dor que sentiram ou deixaram de sentir minutos depois de o teste terminar, a intensidade da analgesia chega a ser três ou quatro vezes maior do que a intensidade reportada durante o teste. A lembrança do placebo é melhor que o placebo.

Notícia de outra fonte

No relato do *workshop*, a especial dificuldade que os testes contra placebo impõem ao importante mercado dos antidepressivos não aparece. Talvez não tenha sido apresentado aos participantes os resultados de Kahn et al., publicado por *Archives for General Psychiatry* em abril de 2000. Os citados autores debruçaram-se sobre documentos do *Food and Drug Administration* (FDA) que integram os processos de aprovação de sete novas drogas antidepressivas, entre 1987 e 1997. Eles analisaram pareceres, revisões e memorandos escritos pelo pessoal técnico do FDA a respeito

da argumentação das indústrias farmacêuticas. Para realizar a pesquisa, valeram-se do *Freedom of Information Act*. A análise revelou que, entre 45 ensaios clínicos encontrados nos arquivos, 43 mostraram a melhora dos pacientes a quem coube placebo, menor que a apresentada por aqueles que não tomaram placebo. Na maior parte deles, a diferença aferida segundo a Escala de Depressão de Hamilton era bastante pequena. Em dois dos ensaios examinados, os pacientes tomando placebo melhoraram mais do que os pacientes a quem coube a droga em teste ou medicamento-controle. A revisão foi produzida em busca de elementos para decidir se usar placebo em ensaios clínicos para deprimidos é, ou não, perigoso para eles.

Uma perspectiva francesa

O psiquiatra Patrick Lemoine, do Laboratório de Farmacologia Experimental e Clínica da Faculdade de Medicina de Rennes, observa sobre a “farmacocinética do placebo” e seus efeitos adversos:

1. O placebo age mais rapidamente que o medicamento ativo, em particular na dor e na depressão. Deprimidos podem reagir positivamente ao placebo em um ou dois dias, enquanto os tratamentos clássicos requerem em princípio duas ou três semanas.

2. Também o pico da atividade é mais precoce. Na dor, relata o psiquiatra, o efeito do placebo de aspirina terá apogeu ao fim de uma hora, metade do tempo do efeito da aspirina.

3. Aumentar o número de comprimidos de placebo pode aumentar o efeito placebo. Dois exemplos “célebres” são citados: o de um homem tratado com sucesso por placebo para hipertensão arterial, que se via obrigado a suprimir o comprimido da noite, que o deixava muito tenso. Outro doente, também tomando placebo para hipertensão, engordou. Diminui-se a dose de quatro para dois comprimidos. O peso do doente estabilizou-se.

4. Há descrição de casos de adição ao placebo, comparáveis àqueles da morfina, com sinais de abstinência, ainda que de menor intensidade.

5. Em ensaios clínicos com benzodiazepínicos, efetuados em duplo cego contra placebo, os efeitos negativos são tão freqüentes no grupo placebo quanto no outro. Uma revisão destes ensaios mostrou que, em ordem decrescente de freqüência, os efeitos reportados são: sonolência (24,7%), fadiga (17,2%), problemas gastrointestinais (16%), dificuldades de concentração (13,2%), cefaléia (11,6%), ondas de calor (11,4%), tremores (11%).

Conclusão

O placebo e seus efeitos trazem à prática da medicina questões desafiadoras, como as alinhadas aqui. Nas palavras de C. Guillaumont, da Faculdade de Medicina de Amiens: “No seio desta nova religião que é a ciência medica, o placebo vem semear a discórdia. Ele sublinha a parte não enquadrável e não reprodutível dos homens, e isto no próprio território da prescrição de medicamentos. Com efeito, se o homem não é uma preparação de laboratório que sempre reproduz os mesmos efeitos quando submetido a uma substância química é então conveniente repensar a prescrição de medicamentos no quadro da relação médico-paciente”. A tentativa de apreender o placebo dentro do quadro da medicina científica é, portanto, mais uma expressão do debate que contrapõe, dentro da cultura, os que propugnam o fim da subjetividade pela objetivação de tudo que concerne à espécie humana – sua identificação a uma “preparação de laboratório” – e aqueles que duvidam da possibilidade que ela – como os efeitos do placebo sobre os humanos – um dia, possa enfim vir a se render.