

# Qual é o valor do placebo em pesquisas clínicas?

What is the value of placebo in clinical research?

Raphael Câmara Medeiros Parente<sup>1</sup>  
Marco Aurélio Pinho de Oliveira<sup>2</sup>  
Roger Keller Celeste<sup>3</sup>

## Introdução

Placebo, em latim, significa “eu quero, por favor”. Era considerado um método de agradar o paciente na ausência de uma terapêutica. Placebo é uma substância ou processo percebido como terapia, mas não tem atividade biológica ou terapêutica para a doença em questão (pelo menos, assim se pretende). Um placebo pode ser um comprimido que seja idêntico à medicação em estudo, mas sem a presença do ingrediente ativo, ou pode ser um procedimento falso (“*sham procedure*”), como a criação de uma incisão na pele sob sedação para simular um procedimento cirúrgico. Atualmente, diversos estudos têm dado uma nova visão do tema, mostrando que, com a submissão a um placebo, ocorre uma cascata complexa de eventos bioquímicos que é ativada por diversos estímulos sociais. Esses eventos irão contribuir para as respostas observadas com a administração do placebo. Esses são administrados em um meio bioquímico complexo, que varia de acordo com a cognição e o estado afetivo do paciente, além de exposições a experiências e drogas prévias. O placebo não é uma substância inerte atuando sozinha; sua administração deve ser vista dentro de um conjunto de sentidos e de estímulos sociais que avisam o paciente que um tratamento benéfico está sendo administrado<sup>1</sup>. Esse contexto psicossocial consiste de fatores do paciente e do médico, e também da interação entre paciente, médico e do meio onde ocorre o tratamento.

O método padrão-ouro para se determinar a eficácia de terapias é a detecção de uma diferença significativa entre os efeitos de um agente farmacologicamente ativo ou procedimento e um placebo inerte, avaliados em um ensaio clínico randomizado. Detectar essa diferença se tornou um desafio para a medicina, especialmente para desfechos baseados em escalas de autoavaliação. Mesmo com essa importância, o placebo ainda é pouco estudado e tem seu mecanismo de ação muito mal compreendido.

## Histórico

A primeira utilização do termo placebo caracterizava comportamentos simulados ainda na Idade Média. Já no século XVI, a Igreja Católica fez uso de placebos para desacreditar supostas

<sup>1</sup> Doutor em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Botucatu (SP), Brasil; Ginecologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ); Chefe do Setor de Ginecologia da UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Doutor em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professor de Odontologia Social da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Raphael Câmara Medeiros Parente - Departamento de Ginecologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro - Rua Sacadura Cabral, 178 – 20221-903 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil - E-mail: raphaelcparente@hotmail.com

falsas possessões demoníacas. Indivíduos “possuídos” deveriam manusear falsas relíquias sagradas e, caso reagissem com contorções, eram consideradas falsas possessões<sup>2</sup>. Em 1784, Benjamin Franklin e Antoine Lavoisier foram os primeiros a realizar experimentos controlados com uso do placebo, pois estavam procurando desmascarar práticas de cura do mesmerismo. Franz Anton Mesmer tinha desenvolvido seus métodos curativos após investigar um conhecido padre exorcista, tentando mostrar que ele poderia obter resultados semelhantes sem apelos a Jesus. Mesmer alegou ter descoberto o “magnetismo animal”, um novo fluido análogo à gravitação. Forças invisíveis dirigidas aos pacientes “mesmerizados” (geralmente mulheres) poderiam iniciar uma “crise” que levava a sensações corporais que incluíam choro, desmaios, gestos descontrolados e convulsões violentas. Após o tratamento e a “crise”, muitos dos pacientes de Mesmer alegaram ter experimentado efeitos positivos. A controvérsia se seguiu, e Luis XVI nomeou uma comissão real para desvendar a questão. A pesquisa não era sobre a capacidade curativa do “magnetismo”, mas sobre a real existência de uma verdadeira força física nova. A comissão concluiu que “este agente, este fluido não existe”, e qualquer efeito deveria-se à “imaginação”<sup>2</sup>.

O primeiro uso do placebo em um contexto médico como tratamento inócuo para produzir efeitos positivos em pacientes só se deu no final do século XVIII<sup>3</sup>. Em 1863, na Inglaterra, William Gull e Sutton usaram água com menta para tratamento de febre reumática com o intuito de avaliar a história natural da doença e o papel dos remédios fornecidos na época. O interesse no placebo cresceu após o advento dos ensaios clínicos controlados depois da segunda Guerra Mundial, momento em que houve relatos de melhora em pacientes em uso de placebo. Logo depois, Beecher, em sua famosa proto-metá-análise, analisou 15 estudos e descreveu que 35% dos pacientes responderam positivamente ao placebo<sup>4</sup>. Beecher propagou uma falsa noção de poder do placebo porque ignorou completamente a distinção entre efeito placebo e efeitos dos fatores de confundimento. Desde esse momento, vários estudos surgiram com a intenção de pesquisar o efeito do placebo.

## Mecanismo de ação

---

Há um número crescente de pesquisas recentes sobre os mecanismos de ação do placebo. A maior parte dessas pesquisas aborda hipóteses específicas, focando em ações psicológicas ou neurobiológicas. Os resultados mostram que a resposta ao placebo advém de uma integração entre ambos os mecanismos psicológicos e neurobiológicos<sup>5</sup>.

Muitas das pesquisas sobre o efeito do placebo avaliam como ele interfere na dor. Notou-se que o placebo age na diminuição da dor principalmente por meio de dois mecanismos: expectativa e condicionamento, apesar de existirem diversas outras hipóteses mencionadas na literatura. O efeito baseado no condicionamento tem sido apoiado por numerosos experimentos utilizando opioides, não-opioides e outros protocolos de condicionamento. No entanto, a melhor prova de que o condicionamento pode desempenhar um papel importante vem de estudos com animais, tais como o de Herrnstein, em 1962<sup>6</sup>. O mecanismo de expectativa baseia-se na esperança de efeitos positivos do paciente em relação à administração do tratamento. Relacionado a esse mesmo efeito, temos o efeito Hawthorne, que é a melhora clínica de pacientes sob estudo, que se sentem melhores por estarem sendo avaliados. Os mecanismos neurobiológicos de resposta ao placebo foram primeiramente demonstrados quando Levine et al.<sup>6</sup> mostraram que a analgesia por placebo foi revertida pelo antagonista opioide

naloxona, sugerindo um possível papel de mediador de opioides endógenos<sup>7</sup>. A maioria das pesquisas sobre a analgesia por placebo tem sido direcionada para mecanismos opioides endógenos, porém, outros mecanismos não-opioides (como a serotonina e a secreção de hormônios) têm sido sugeridos. Algumas drogas podem interferir no efeito-placebo, ativando opioides endógenos. Podemos considerar que uma nova droga pode não ter propriedades analgésicas *per se*, mas pode aumentar o efeito placebo indiretamente. A única maneira de descartar essa possibilidade é administração oculta do medicamento a ser testado. Se ele não tiver efeito, não é um analgésico isoladamente<sup>8</sup>. Há muito se discute se há um verdadeiro efeito placebo na dor. Em metanálise de estudos com uso de placebo para analgesia, Miller e Rosenstein concluíram que há um verdadeiro efeito placebo na analgesia, sendo este robusto<sup>9</sup>. Resultado contrário teve outra metanálise que avaliou 182 estudos, comparando administração de placebo com nenhuma intervenção<sup>10</sup>. Não foi encontrado nenhum efeito do placebo em desfechos binários, mas um moderado efeito em desfechos contínuos, especialmente no que se refere à dor. Outra metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados avaliando o mecanismo de efeito do placebo mostrou um substancial efeito analgésico do mesmo, e não encontrou nenhuma diferença entre resultados de ensaios clínicos (com pacientes) e em estudos de mecanismo (com voluntários sadios). Também foram avaliados 23 ensaios clínicos que não tinham como foco estudar o mecanismo do placebo, e encontraram-se resultados modestos de um possível efeito<sup>11</sup>. O uso mais comum do placebo de longa duração é em estudos do tipo ensaio clínico. O problema é que esses estudos geralmente não incluem participantes sem uso de qualquer tratamento para se fazer um controle em relação à história natural da doença e regressão para a média, tornando-se difícil separar o efeito genuíno do placebo. Quando isso foi feito, como descrito, os efeitos do placebo foram muito modestos.

O efeito placebo foi bastante estudado em pacientes com a síndrome do cólon irritável, que é conhecida por ter grande associação com distúrbios psicossomáticos. Um ensaio clínico com 262 pacientes com síndrome do cólon irritável avaliou o efeito do placebo e do suporte que acompanha a administração do mesmo<sup>12</sup>. Foram divididos em três grupos para realização da acupuntura, sendo que o procedimento nesse caso só era avisado, mas a agulha era retrátil. O paciente acreditava que estava sendo submetido a sessões de acupuntura, quando na verdade não estava. O primeiro grupo recebia o suposto procedimento com o suporte de atenção, aconselhamento etc. O segundo recebia só o procedimento, e o terceiro não recebia qualquer tratamento. Ao final de três semanas, a melhora foi de 62% no grupo do placebo mais o suporte, de 44% no grupo de somente placebo e de 28% no grupo sem tratamento. Esse resultado demonstra que o suporte que acompanha a administração do placebo também contribui para seu efeito, assim como é mais um dos diversos estudos que sugerem que a acupuntura é baseada no efeito placebo.

No momento, não há evidências confiáveis de um possível efeito placebo, apesar de um moderado possível efeito analgésico. É provável que a maneira como os pacientes são informados pode influenciar sua percepção e comunicação de sintomas. Faltam metanálises de boa qualidade sobre estudos que tentam detectar esse efeito. O fato de ser impossível realizar o cegamento quando se compara administração de placebo com nenhum tratamento dificulta<sup>13</sup>.

A associação imediata do efeito placebo com ensaios clínicos causa confusão, porque a resposta no grupo placebo não é necessariamente uma resposta psicossocial

genuína a uma simulação de tratamento. Ela pode tão simplesmente representar o curso natural da doença, flutuações dos sintomas, regressão para a média, um viés de informação em relação ao relato dos sintomas ou efeitos de outros tratamentos concomitantes<sup>14</sup>. É dito que muito da história da terapêutica é a história do placebo, em virtude de que boa parte da recuperação dos pacientes era efeito placebo. Isso acontece quando o desfecho é subjetivo e/ou o diagnóstico é intuitivo. Pode parecer que tratamentos ineficientes produzam algum efeito, meramente por: 1) uma melhora natural da doença; 2) remissão dos sintomas, em situações de regressão à média, pois é comum que se inicie o tratamento no momento de maior exacerbação dos sintomas; e 3) efeito placebo<sup>14</sup>.

Vários mecanismos psicológicos contribuem com o efeito placebo, e entre os mais importantes, citamos: expectativa e condicionamento já descritos anteriormente, memória, motivação, aprendizado, redução da ansiedade, sistema compensatório, entre outros. O mecanismo da expectativa funciona porque o paciente espera efeitos positivos. Isso pôde ser demonstrado por experiências que compararam o uso de um creme com substância inerte, em que foram avaliados dois grupos: um no qual se dizia ser realmente um placebo, e outro no qual se dizia ser um poderoso anestésico. Como resultado, aqueles que pensavam se tratar de anestésico tiveram uma menor percepção de dor<sup>15</sup>. O segundo mecanismo mais importante, que é o condicionamento, é baseado no fato de que uma associação repetida entre um estímulo neutro e uma droga ativa (estímulo não condicionado) pode resultar na habilidade do estímulo neutro, por ele mesmo dar uma resposta semelhante à do não condicionado<sup>14</sup>. Essas respostas condicionadas são clássicas em experimentos animais.

Os mecanismos neurobiológicos vêm recebendo grande atenção ultimamente devido à difusão da ressonância nuclear magnética (RNM) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET). Desde estudos já citados com opioides sabe-se sobre essa ação. Recentemente, outras substâncias, como a colecistoquinina, mostraram ter ação inibitória sobre esse efeito<sup>16</sup>. Estudo com PET mostrou que alterações cerebrais com placebo são semelhantes àsquelas obtidas com opioides<sup>17</sup>. Impressiona também que até mesmo a depressão respiratória, característica do uso de opioides, ocorre com o placebo<sup>18</sup>. O efeito placebo também já foi demonstrado em pacientes portadores de Doença de Parkinson, mostrando liberação de dopamina, que causou alterações visíveis no gânglio basal<sup>19</sup>.

Outra forma de se avaliar o efeito placebo é por meio de estudos de administração visível e oculta<sup>20,21</sup>. No primeiro, o paciente vê a administração da droga no momento em que ela ocorre e recebe todo o suporte para tal. No segundo, há um catéter que infunde a qualquer momento, impedindo o paciente de saber quando ocorre a administração da droga. Na segunda forma, o componente da expectativa é retirado. O resultado do estudo é a diferença entre a melhora entre os dois grupos. Essa abordagem é bastante utilizada em estudos que avaliam a dor tanto em pacientes sadios quanto em pacientes em pós-operatório. A melhora é maior no grupo que sabe quando está tomando a medicação<sup>20,22</sup>. Fica claro que o estudo do efeito placebo não é simples, e requer uma metodologia rebuscada de avaliação. Por exemplo, para exclusão de melhora pelo curso natural da doença, a forma de se lidar com isso é ter um grupo que não receba qualquer tratamento. Ao avaliar sintomas subjetivos como a dor, por exemplo, métodos objetivos de avaliação do desfecho devem ser utilizados<sup>1</sup>. O efeito real do placebo não é desprezível, dependendo do objeto de estudo. Avaliações do efeito placebo na depressão

mostram que ele responde a mais de 50% da melhora quando comparado com cerca de 25% pelo efeito da droga e 23% pelo curso natural da doença<sup>23</sup>.

Na medicina, há dois casos clássicos que sugerem fortemente que toda sua suposta ação benéfica – ou parte dela – é mediada pelo efeito placebo: homeopatia e acupuntura. A homeopatia, embora seja usada por diversos médicos no Brasil e no mundo, sendo inclusive reconhecida por entidades médicas, como o Conselho Federal de Medicina, não tem sua eficácia embasada por estudos com alto nível de evidência. Metanálise que avaliou ensaios clínicos comparando tratamentos homeopáticos e convencionais demonstrou que os estudos que avaliam a homeopatia têm grandes limitações, e sugerem que seu efeito se deva ao placebo<sup>24</sup>. A acupuntura também, quando avaliada com a metodologia correta, não consegue demonstrar efeito superior ao do placebo na maioria das condições clínicas. Estudos comparando a acupuntura a uma “falsa” acupuntura (uso de material diferente sem que o paciente saiba, e em pontos não associados com o preconizado) e um não-tratamento não conseguiram mostrar a ação da acupuntura superior<sup>25-27</sup>.

Outro aspecto que deve ser levado em consideração é o potencial efeito negativo causado pelo placebo. Esse tipo de efeito é chamado de nocebo, e refere-se a qualquer tratamento inócuo administrado com supostos fins terapêuticos que provoca efeitos indesejados; vem do latim *nocere*, que significa infligir dano. Em um experimento, por exemplo, alguns sujeitos que foram advertidos de possíveis efeitos colaterais de uma droga receberam apenas injeções de placebo. Muitos deles relataram tonturas, náuseas e vômitos<sup>14</sup>. Uma revisão recente de 109 ensaios clínicos duplo-cegos de drogas revelou que a incidência geral de eventos adversos em voluntários saudáveis durante a administração placebo foi de 19%<sup>14</sup>.

## Questões éticas

---

O uso de placebos nem sempre é ético, por exemplo, em casos em que isso coloca o paciente em risco. Infelizmente, alguns ensaios clínicos ainda utilizam o placebo em situações questionáveis, quando já há uma terapia padrão efetiva e aceitável. Exceto para situações triviais, ou quando o tratamento convencional é fraco e cheio de efeitos adversos, não é aceitável submeter o paciente a um placebo, mesmo com o consentimento informado.

O placebo não equivale ao não tratamento. Assim, em situações de ausência de terapia padrão, é ética e metodologicamente recomendável a comparação da nova terapia tanto com o placebo como com o verdadeiro controle. Entretanto, na presença de um tratamento padrão (A), eticamente essa terapia deveria ser administrada a todos os pacientes. Além do padrão A, usa-se a nova terapia B, combinando A+B em um grupo e A+placebo em outro grupo.

Grande controversa existe ao redor da Declaração de Helsinki, versão 2000, pelo uso dos placebos em uma ética utilitarista. A discussão ocorreu em torno de ensaios clínicos conduzidos por pesquisadores norte-americanos, patrocinados pelo órgãos governamentais, aprovados em comitês de ética, e que usaram placebo em estudos sobre a transmissão vertical da AIDS em países africanos. Já naquela data havia drogas efetivas e conhecidas para impedir a transmissão vertical do vírus HIV da mãe para o bebê, mas essa não era a terapia padrão nos países africanos, que não podiam pagar pela patente do coquetel. Tais estudos seriam considerados inapropriados nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos.

## Conclusão

---

Os ensaios clínicos são, metodologicamente, o padrão-ouro atual para estudos acerca da terapêutica e prevenção, gozando de grande prestígio no meio acadêmico. Para esse desenho de estudo, o uso do grupo placebo é imprescindível. É fundamental ter um conhecimento maior dos efeitos e mecanismos de ação do placebo para poder alcançar respostas cada vez mais confiáveis advindas dos ensaios clínicos que nortearão a prática médica.

## Leituras suplementares

---

1. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology. Reviews*. 2011;36(1):339-54.
2. Kaptchuk T, Kerr C, Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet*. 2009;374(9697):1234-5.
3. Kerr C, Milne I, Kaptchuk TJ. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J R Soc Med*. 2008;101(2):89-92.
4. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955;159(17):1602-6.
5. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain*. 2005;114(1-2):3-6.
6. Herrnstein, RJ. Placebo effect in the rat. *Science*. 1962;138:677-8.
7. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2(8091):654-7.
8. Kirsch I. Hidden administration as ethical alternatives to the balanced placebo design. *Prevention & Treatment*. 2003;6(1).
9. Miller FG, Rosenstein DL. The nature and power of the placebo effect. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):331-5.
10. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo treatment with no treatment. *New Engl J Med*. 2001;344(21): 1594-602.
11. Vase L, Riley JL 3rd, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002;99(3):443-52.
12. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336(7651):999-1003.
13. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Unsubstantiated claims of large effect of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):336-8.
14. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-95.
15. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999;83(2):147-56.
16. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol*. 1997;52(2):109-25.
17. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia -- imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40.
18. Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Euro J Neurosci*. 1999;11(2): 625-31.
19. de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2002;25(6):302-6.
20. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679-84.
21. Price DD. Assessing placebo effects without placebo groups: an untapped possibility? *Pain*. 2001;90(3):201-3.
22. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 2001;90(3):205-15.
23. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
24. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):726-32.
25. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9480): 136-43.
26. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. 2007;128(3):264-71.
27. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, Erro JH, Ichikawa L, Barlow WE, et al. A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):858-66.