



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Efeito placebo: a intervenção do
farmacêutico*

Rúben Emanuel Gonçalves Viegas Custódio

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho

2016

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Efeito placebo: a intervenção do farmacêutico

Rúben Emanuel Gonçalves Viegas Custódio

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2016

Efeito placebo: a intervenção do farmacêutico

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright © 2016 Rúben Custódio

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

O principal agradecimento vai para a professora doutora Isabel Ramalinho pela revisão e pela paciência que teve na ajuda da construção desta dissertação.

À Inês e à Patrícia por terem tido a coragem de ler e sugerir algumas alterações, um grande obrigado.

A todos os outros que me apoiaram durante todo o percurso, obrigado por tudo e espero poder levar muitos de vocês comigo no meu coração.

À minha mãe, por tudo.

Resumo

Desde o uso de comprimidos de pão para agradar aos doentes, o uso de placebos tem uma grande história para contar. Estudos de imagem neurológicos e estudos fisiológicos têm vindo a demonstrar que existe todo um panorama associado a este efeito que não é ainda muito conhecido. As relações observadas nestes estudos mostram que as respostas são mais que viés, regressão à média ou remissão espontânea.

Dada a complexa ligação entre comportamento, expectativas, sinalização de neurotransmissores, doença e o contexto do ritual médico, os mecanismos moleculares e genes envolvidos na contribuição para a resposta placebo mostram ser uma rede potencialmente complexa.

A capacidade de prever a resposta ao placebo assume-se como uma característica instável que é influenciado pelos muitos estados individuais. Por exemplo crenças pessoais e culturais, expectativas (conscientes e inconscientes), experiências anteriores com cuidados de saúde, a gravidade da doença, história da doença alteram o curso da doença. Outros fatores do contexto médico e farmacêutico e o conjunto dos seus fatores de interação, como a qualidade de todo o encontro terapêutico mostram ser fundamentais para a manutenção da saúde.

Nesse sentido, o objetivo da dissertação de mestrado é relacionar o tema do efeito placebo, com as práticas farmacêuticas nas farmácias comunitárias portuguesas. Assim, para além de reunir informação bibliográfica sobre o tema, nomeadamente no que diz respeito à história do efeito placebo, aos mecanismos de ação, ao modo como são estudados e à sua utilização em medicina, foi também recolhida informação para perceber qual a opinião dos farmacêuticos sobre o tema, qual a importância de realizar um atendimento que potencie este tipo de mecanismos placebo e qual o impacto que o efeito placebo pode ter na saúde pública.

Palavras-chave: Efeito placebo, intervenção, farmacêuticos, saúde pública.

Abstract

Since the use of bread pills to please patients, the use of placebos has a great story to tell. Neurological imaging studies and physiological studies have demonstrated that there is a whole panorama associated with this effect that is not yet well known. The relationship observed in these studies show that the answers are more than bias, regression to the mean or spontaneous remission.

Given the complex linking between behavior, expectations, signaling neurotransmitters, disease and the doctor's ritual context, the molecular mechanisms and the genes involved in contributing to the placebo response shown to be a potentially complex network.

The ability to predict the placebo response is assumed as a unstable feature that is influenced by many individual states. For example personal and cultural beliefs, expectations (conscious and unconscious), previous experiences with health care, disease severity and history of the disease change its outcomes. Another factors of the medical and pharmaceutical contexts and their interaction factors, such as the quality of all the therapeutic encounter seem to be critical to maintain health.

In this sense, the aim of the dissertation is to relate the theme of the placebo effect, with pharmaceutical practices in the Portuguese community pharmacies. Thus, in addition to gathering bibliographic information on the subject, particularly with regard to the history of the placebo effect, the mechanisms of action, the way they are studied and their use in medicine, it was also gathered information to understand what the opinion of pharmacists on the subject, which is the importance of making a call to potentiate this type of placebo mechanisms and the impact that the placebo effect can have on public health.

Keywords: placebo effect, intervenion, pharmacists, public health.

Índice

Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Índice de Figuras	viii
Índice de Quadros	ix
Índice de Tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
1 - Introdução	1
1.1. Enquadramento histórico	5
1.2. Contexto terapêutico	7
1.3. Mecanismos psicológicos	13
1.4. Mecanismos bioquímicos	18
1.5. Situações clínicas	25
1.6. Ensaio clínico	30
1.7. Questões éticas	35
2 - A intervenção do farmacêutico	38
2.1. Introdução	38
2.2. Objetivos	44
2.3. Materiais e métodos	44
2.3. Resultados	46
2.4. Discussão	54
2.5. Conclusão	60
3. Bibliografia	61
4. Anexos	74

Índice de Figuras

Figura 1 - Componentes da resposta placebo responsáveis pelas melhorias clínicas	2
Figura 2 - Diferentes contribuições dos diferentes efeitos no resultado terapêutico	9
Figura 3 - O contexto terapêutico e os efeitos no resultado terapêutico	11
Figura 4 - Principais polimorfismos associados à resposta placebo e respetivas vias de ativação	22
Figura 5 - Resultados da percentagem de sujeitos que reportaram estar livres de enxaquecas após 2.5h desde o seu começo	32
Figura 6 - Sugestões de abordagem a diferentes tratamentos, consoante o poder associado a cada terapêutica	42
Figura 7 - Respostas à questão “Eu acredito que os tratamentos placebo têm efeitos terapêuticos”	51
Figura 8 - Respostas à questão “Eu acredito que os meus colegas indicam tratamentos com efeito placebo aos doentes”	52
Figura 9 - Respostas à questão “O uso de tratamentos placebo é éticamente aceitável”	52
Figura 10 - Respostas à questão “O uso de placebos com a informação de tratamento placebo é aceitável”	53

Índice de Quadros

Quadro 1 - Diferenças observadas nos grupos no estudo sobre o Síndrome do Colon Irritável	28
Quadro 2 - Exemplo de um estudo balanceado para o placebo, com a utilização de seis braços	32
Quadro 3 - Conclusões do estudo da Ordem dos Farmacêuticos sobre as intervenções farmacêuticas e o seu impacto na saúde pública	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Respostas à questão “Qual a frase que melhor descreve a sua definição de uma intervenção placebo”, em frequência absoluta e em percentagem	47
Tabela 2 - Respostas à questão “Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo” em frequência absoluta e em percentagem	47
Tabela 3 - Respostas à questão “Quais dos seguintes fatores acredita que podem influenciar os resultados da terapêutica do doente” em frequência absoluta e em percentagem	48
Tabela 4 - Respostas à questão “Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo” em frequência absoluta e em percentagem.....	48
Tabela 5 - Respostas à questão “O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo” em frequência absoluta e em percentagem	49
Tabela 6 - Respostas à questão “A indicação de um tratamento com objetivo placebo é aceitável na seguinte situação” em frequência absoluta e em percentagem.....	50

Lista de abreviaturas

- CCA - Cortéx Cingulado Anterior
CCK - Colecistocina
COMT - Catecol-O-Metil Transferase
ECR - Ensaios Clínicos Randomizados
EEG - EletroEncefaloGrafia
ETMr - Estimulação Transcraniana Magnética repetitiva
NA - Nucleus Accumbens
NNT - Number Needed to Treat
RMf - Ressonância Magnética Funcional
S1/S2 - Cortéx Somatosensorial pimário e secundário
SCI - Síndrome do Cólon Irritável
TEP - Tomografia por Emissão de Positrões
THC - TetraHidroCannabinol
VEF - Volume Expiratório Forçado

1. Introdução

Numa perspetiva biomédica, o efeito placebo pode demarcar a diferença entre processos de cura convencionais e outros menos compreendidos pela comunidade científica. Nas últimas décadas foi possível verificar que existiu um progresso enorme no número de publicações científicas sobre o tema, nomeadamente nos campos da analgesia e da dor (1,2).

A definição de efeito placebo não é consensual e tem vindo a ser modificada ao longo do tempo. Uma das mais recentes definições diz que um placebo é “algo sem valor intrínseco que é usado para agradar ou reconfortar outro.” Na mesma altura, surge ainda outra definição que caracteriza o placebo como “um medicamento que não atua diretamente através de mecanismos físicos conhecidos mas que podem atuar através da mente” (3).

Apesar das diferentes definições, existem certas conclusões que já são aceites pela comunidade científica, tais como: o efeito placebo não é causado por placebos, pois estes são inertes. Assim, isto leva a pensar que a importância do efeito não se deva ao placebo em si, mas sim ao significado inerente ao mesmo. A consequência destes estímulos pode, então, ser definida como “resposta com significado”. Esta pode ser mais amplamente definida como “os efeitos fisiológicos e psicológicos do significado do tratamento da doença”. Quando temos efeitos positivos, falamos de efeitos placebo e quando estes são negativos, falamos de efeitos nocebo (4).

O grande despertar de interesse sobre a validade científica por detrás dos efeitos placebo ocorreu após a descoberta de que este poderia ser revertido com naloxona. A presença da naloxona na resposta placebo seria o primeiro passo de descobertas imagiológicas que indicariam a presença de uma componente bioquímica funcional no cérebro (5). Esta descoberta foi uma primeira aproximação bastante interessante, no entanto, outros trabalhos vieram posteriormente indicar que este bloqueio do efeito placebo pela naloxona pode funcionar de forma independente (6,7).

Para além dos mecanismos bioquímicos e das contribuições genéticas que

serão abordadas mais adiante, começaram a ser discutidas as componentes psicológicas associadas a estes efeitos. O efeito placebo pode ser redefinido como resposta placebo se não nos focarmos apenas no efeito direto da administração de uma terapêutica inerte mas se pensarmos numa perspetiva mais geral, incluindo todo o ritual do tratamento. As diversas componentes desta resposta apresentam-se na figura 1 (8).

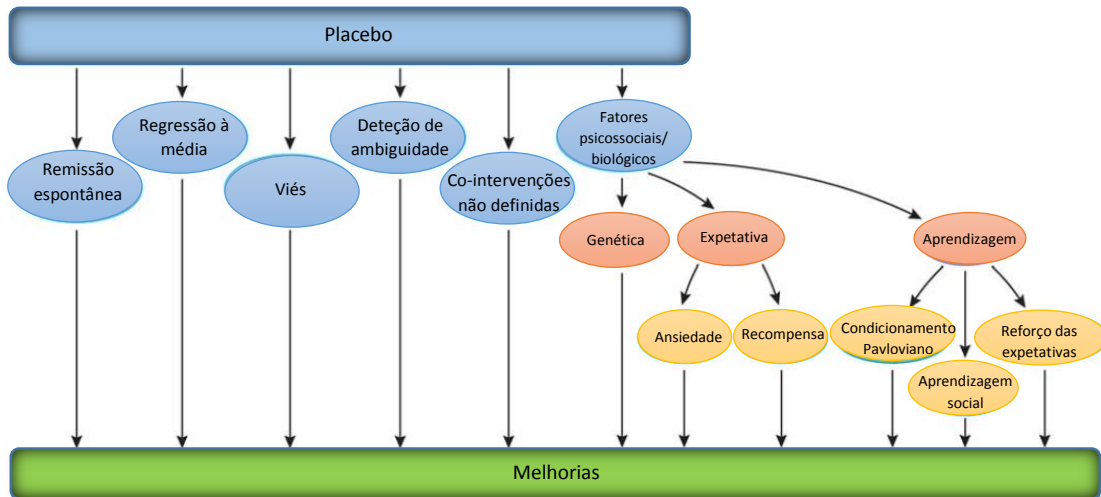


Figura 1 – Componentes da resposta placebo responsáveis pelas melhorias clínicas. Adaptado de Benedetti (8).

Todas estas componentes são importantes nas melhorias que se observam num tratamento. Estas podem apresentar preponderâncias diferentes entre os vários indivíduos, sendo que se destacam as expetativas, o sistema de recompensa e o condicionamento como as mais transversais a toda a população. No entanto, a aprendizagem mostrou ser o fator mais importante na obtenção de resultados positivos associados a este tipo de terapêuticas. A aprendizagem parece funcionar numa espiral, sendo que uma boa resposta a um estímulo que leve a uma redução de sintomas no sentido positivo é vista como um ponto de aprendizagem e assim é feita a associação entre os estímulos e as melhorias em saúde (9,10).

No entanto, para ser possível perceber de que forma este efeito se manifesta, foi necessário recorrer a ensaios clínicos, que percorrem um amplo espectro desde simples técnicas de acupuntura com agulhas retráteis até cirurgias placebo (11–13). Por exemplo, num estudo onde se comparou um comprimido inerte com a técnica de acupuntura placebo foi possível verificar que, apesar de ambas as técnicas

apresentarem um efeito semelhante, os efeitos placebo variam sobretudo do contexto em que são praticadas (14).

Por vezes, quando se realizam certas terapêuticas, observam-se efeitos negativos que não podem ser justificados por essas terapêuticas. Falamos então dos efeitos placebo negativos ou *nocebo*. Estes efeitos são incómodos, dispendiosos e muitos comuns, apesar de não serem muito estudados (15). Quando aplicamos este efeito às relações entre os doentes e os profissionais de saúde, percebemos que a forma de transmitir as mensagens é importante para o aparecimento ou não destes efeitos. Os farmacêuticos devem ter em conta o significado das palavras, tornando a comunicação mais neutra, e conseqüentemente, poderão assim reduzir a incidência de efeitos adversos provenientes deste tipo de mecanismos *nocebo* (16).

Na maior parte dos ensaios clínicos randomizados, um grupo de participantes é alvo de um tratamento placebo. Sabendo que existem efeitos placebo associados, tem sido feito um esforço para tentar perceber quais os componentes psicológicos e sociais de cura que o influenciam, de modo a evitar viés e isolar o efeito específico do novo fármaco a ser testado (17). Na depressão, este assunto toma dimensões alargadas em grupos de controlo que apresentem grandes efeitos placebo, uma vez que a diferença entre o fármaco testado e o placebo é menor. Pode-se mesmo colocar a questão da validade de alguns antidepressivos, pois apesar de conseguirem demonstrar superioridade face ao placebo, a sua eficácia é bastante reduzida. Isto apresenta problemas quando falamos de grupos mais suscetíveis (como os idosos), uma vez que estes podem contrair problemas mais graves devido à sua instabilidade psicológica (18). Em Portugal, 88 em cada 1000 habitantes tomam antidepressivos diariamente, tornando Portugal o terceiro país no mundo com maior consumo destes medicamentos (19).

Esta subjetividade associada aos placebos e aos tratamentos levanta algumas questões éticas. Muitas destas referem-se ao facto de existir uma ideia de algo “inerte” associada à sua utilização ao longo dos anos. No entanto se o placebo superar a ausência de tratamento, não será o próprio um tratamento “ativo” neste caso específico? (20).

Apesar de ser transversal, o efeito placebo mostrou ser mais frequente em situações mais subjetivas, ou seja, sentidas e relatadas pela própria pessoa (como a dor ou a depressão). No caso da depressão, as melhorias de sintomatologia no grupo placebo podem variar entre os 25% e 60% dos doentes (21). Foram estudadas situações de dor e prurido com o objetivo de mostrar que os efeitos placebo e nocebo estão presentes, e dessa forma tentar caracterizá-los (22,23). Na doença de Parkinson, foi possível verificar que através de estimulação cerebral por estimulação magnética transcraniana repetitiva, tanto nas zonas estimuladas como as não estimuladas, ocorreu um aumento de dopamina. Isto sugere que existe uma janela de atuação nesta condição, principalmente nos casos em que a terapêutica apresenta menos resultados ou os fármacos disponíveis não são suficientes (24). No exercício físico verificou-se que os efeitos placebo eram significativos. Apenas através de intervenções que focavam nas instruções que acompanhavam suplementos, foi possível verificar aumentos nos rendimentos desportivos. Isto também levanta algumas questões éticas, nomeadamente se estas intervenções podem ou não ser classificadas como “*doping*” (25).

Para os profissionais de saúde, torna-se importante perceber qual a melhor utilidade que se pode dar a esta ferramenta: aumentar o efeito placebo, diminuí-lo ou simplesmente personalizar em função dos doentes que todos os dias nos acompanham? Alguns pontos que serão explorados com maior detalhe mais à frente incluem a redução de doses através do uso de placebo, o aperfeiçoamento do modelo de ensaios clínicos e a diminuição da incidência de efeitos nocebo (26,27).

Assim, o objetivo deste trabalho é procurar as melhores soluções para os doentes e para os profissionais de saúde, ao utilizar este conjunto de fatores como uma ferramenta, que tem vindo a ser mistificada, confundida e pouco utilizada ao longo dos tempos (27). Para tal, foi efetuada uma revisão bibliográfica que permite reunir os conceitos fundamentais sobre o efeito placebo, como apresentados nesta introdução.

1.1 Enquadramento histórico

Regressando às suas origens, o termo placebo aparece na bíblia hebraica, mais precisamente no livro dos salmos 116:9, na frase “Placebo Domino in regione vivarum”, que se pode traduzir como “Agradarei ao Senhor no mundo dos vivos”. Desde esta primeira tradução que associamos o placebo como algo utilizado para “agradar” a outros (28).

O médico grego Galeno (129-199 dC) foi provavelmente a primeira pessoa a descrever o poder de cura do efeito placebo. Ele observou que um dos fatores mais importantes na cura de um doente é a fé do paciente no tratamento: “ O médico cura com mais sucesso em quem as pessoas têm mais confiança.” Mais tarde, no século XVI existiu um esforço da Igreja Católica para desacreditar os exorcismos, utilizando para isso falsos objetos sagrados. Caso os “possuídos” reagissem ao objeto falso poder-se-ia concluir que era apenas um produto da sua imaginação (29).

Alguns autores consideram que a história da medicina se cruza em muitas partes com a história do placebo, pois o uso de muitos métodos de cura como as sangrias, o hipnotismo ou mesmo pedidos de ajuda a entidades divinas eram frequentemente utilizados em muitas civilizações. No entanto, apenas com o aparecimento dos placebos como ferramenta nos ensaios clínicos randomizados este começou a ter uma importância maior e passou a ser um foco de investigação na área da Medicina (30).

No início do século XIX existiu uma mudança no termo placebo. O dicionário médico de 1811 define placebo como “um epíteto dado a qualquer medicamento adaptado mais para agradar do que beneficiar o doente”. Nesta altura o placebo era tido em conta como um “mero placebo”, sendo que se considerava que mesmo a água era mais eficaz que o placebo em certas situações (4,30).

Já nesta altura começava a surgir documentação científica que apoiava o uso de placebo por médicos com vários intuitos, como “para satisfazer o doente”, para “ganhar tempo” ou como um auxiliar em termos de financiamento, para as famílias com menos possibilidades. Começaram também a surgir as primeiras comparações com placebo, com “testes” em vários grupos e relatos do uso destes grânulos ou outras substâncias para acalmar doentes hipocondríacos, ansiosos ou muito

exigentes. Alguns médicos sugeriam até que seriam eficazes no auxílio da recuperação da pessoa, deixando a história natural da doença atuar (31).

Um episódio que marca a história da literatura placebo é protagonizado por *Henry Beecher* que durante a Segunda Guerra Mundial se deparou com uma situação complicada num hospital em Itália: o *stock* de morfina do hospital acabou. Não existiam outros analgésicos disponíveis então uma enfermeira sugeriu dar aos soldados uma solução salina com a indicação que seria morfina. Para grande surpresa de todos, a dor acabou por passar com a administração deste “*painkiller*”. No seguimento destes acontecimentos, *Beecher* escreve o “Poderoso Placebo” tornando-se o pioneiro na importância do uso de placebos nos ensaios randomizados e no avanço da pesquisa sobre o tema, sendo o artigo mais referenciado sobre o tema (32).

Neste trabalho *Beecher* conclui que 35% do sucesso do fármaco está presente na expectativa do resultado desejado. Hoje sabemos que este não é um valor fixo, mas sim um intervalo de valores, que podem chegar a 50% ou 60%, dependendo da condição estudada. Se existe na comunidade científica a falsa teoria de que um terço dos doentes melhora esta criou-se devido aos primeiros trabalhos de *Beecher*. Neste trabalho não foram tidos em conta muitos fatores que podem confundir-se com o efeito placebo, como foi visto anteriormente (33).

Nos anos que se seguiram, foram elaborados outros conceitos, como a cirurgia placebo, onde apenas as incisões são feitas, o efeito de *Hawthorne*, onde se mostra a influência que a observação pode ter no grupo de estudo e os efeitos nocebo. Foi ainda nesta altura que surgiu a ideia de procurar pelos indivíduos respondentes ao placebo, de modo a evitar que estes ficassem no grupo placebo e alterassem os resultados. No entanto, até hoje não foi possível encontrar características específicas de resposta ao placebo, possivelmente devido à sua elevada complexidade (34).

1.2 Contexto terapêutico

Numa perspetiva evolutiva, sempre existiu uma tendência comportamental na esfera social de ajudar os mais doentes. Desde os comportamentos animais como pentear, de modo a dar prazer aos outros, ao altruísmo, todos estes fatores evidenciam querer bem ao próximo. O xamanismo aparece como um agente de cura onde as pessoas depositavam os sentimentos de esperança, confiança e acreditavam com pouca margem de dúvida, tal como acontece com os médicos de hoje em dia (8).

Desde sempre, a prática médica fundamentou-se na relação entre o médico e o doente, dando prioridade à examinação e à escuta ativa acima da intervenção de cura em si. Assim, através deste relacionamento, transmitindo segurança, amparo e solidariedade, a cura era despoletada pela figura do “curandeiro”. Em termos de medicina científica pode-se dizer que os efeitos terapêuticos eram obtidos através de mecanismos psicológicos ou inespecíficos. Esta relação tem vindo a decrescer no panorama médico e cada vez mais existe menos tempo para falar e escutar as pessoas devido às pressões financeiras que se fazem sentir (35).

A nível científico existem abordagens diferentes em termos conceituais, no que diz respeito a serem “*top-down*” ou “*bottom-up*”. As abordagens “*bottom-up*” são as tradicionais abordagens da ciência, onde partimos de uma molécula ou de entidades mais pequenas e crescemos até aos conceitos maiores. As abordagens “*top-down*” começam em conceitos maiores e vão partindo esses noutros mais pequenos, de modo a procurarem os mecanismos e as entidades que o constituem. É neste tipo de abordagens que se encontram o efeito placebo e a homeopatia, o que pode explicar o porquê da comunidade científica não aceitar tão bem como se fossem “*bottom-up*” (36).

Dentro da gama de efeitos inespecíficos, que podem ser chamados de componentes placebogénicos, podemos encontrar os fatores cognitivos (diagnóstico, modelos explicativos, planos de tratamento), fatores emocionais (empatia, compaixão, confiança), comportamentais (acenar com a cabeça, o olhar nos olhos), fatores sensoriais (toque, cheiros, sons, sensações corporais), símbolos (agulhas, bata branca diplomas), entre outros (37).

Apesar de uma revisão sistemática da *Cochrane* alegar que os “efeitos placebo não têm efeitos clínicos relevantes”, os autores também sugerem que “as intervenções placebo não são utilizadas em contexto clínico” (38).

No entanto, existem muitos casos onde são reportados usos de placebos quer na sua forma de agente inerte (placebo puro) quer na forma de agente ativo utilizado numa situação inespecífica (placebo impuro) (39). Esta incerteza deve-se sobretudo à dificuldade em perceber quando estamos a lidar com efeitos placebo ou com outros efeitos que podem ser também associados ao contexto onde o doente se insere (40).

Na figura 2, podemos verificar que existem diferentes categorias em relação aos resultados dos ensaios clínicos. Existem os resultados de um grupo de tratamento, que normalmente não existe nos ensaios clínicos randomizados atuais, onde se pode ver a influência de fatores como a história natural da doença ou a regressão à média que vão muitas vezes corresponder a uma melhoria dos sintomas só por si. De certa forma, parece que o efeito placebo toma vantagem da regulação homeostática, procurando o regresso das funções normais do organismo. O efeito do placebo vai resultar da diferença entre os resultados do grupo placebo e os fatores acima mencionados. Este refere-se aos efeitos que ocorrem da administração de um agente inerte, dentro do contexto do ensaio clínico. O último grupo apresenta os resultados do tratamento ativo, que contam também com a influência de todos estes fatores na sua amplitude para além do efeito farmacológico presente. Podemos assim verificar que os fatores chamados “inespecíficos” apresentam uma preponderância importante no desfecho terapêutico dos doentes, sendo que cada um destes efeitos pode apresentar amplitudes diferentes consoante a condição a ser tratada (41,42).

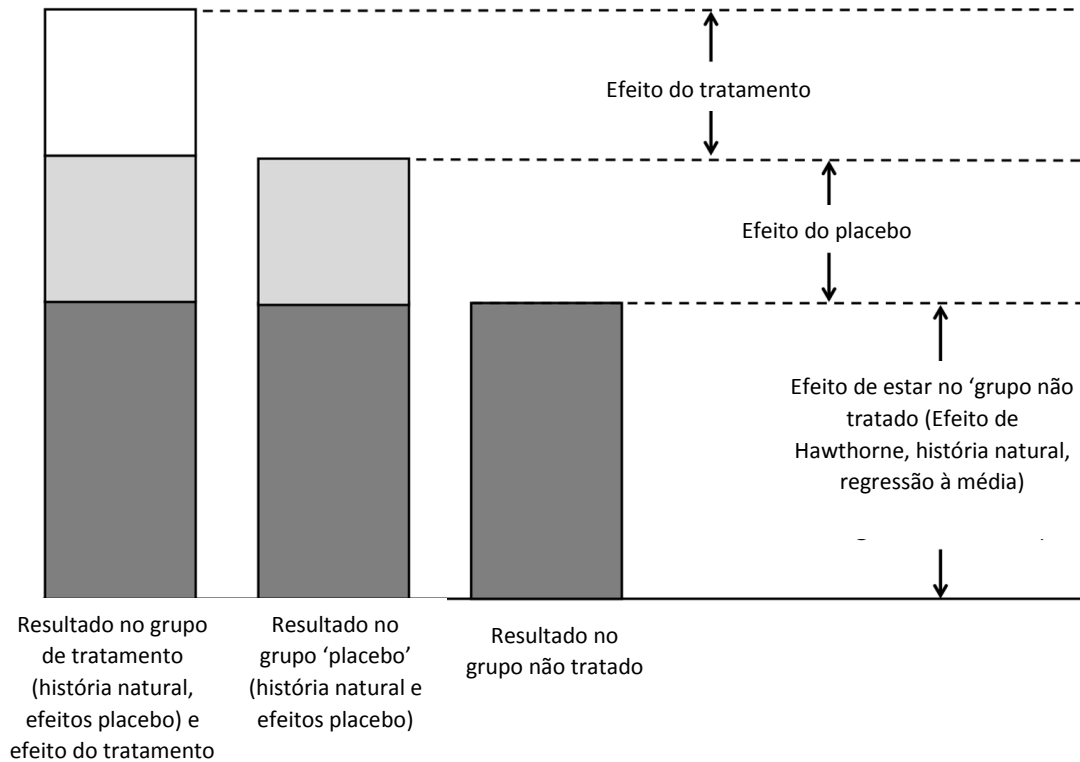


Figura 2 – Diferentes contribuições dos diferentes efeitos no resultado terapêutico. Adaptado de Howick (41).

Este contexto pode ser definido como a “atmosfera” que envolve o doente, podendo ser concetualizado como um fenómeno biopsicossocial no modo em como o corpo, o cérebro e o comportamento da pessoa interage com a envolvente sociocultural que o rodeia (43). Nessa atmosfera, a imaginação, a vontade e as crenças influenciam e modelam o rumo da doença, podendo ser uma explicação para a ineficácia dos medicamentos mais antigos. Outra explicação para esta ineficácia pode prender-se com o esforço de *marketing* que cada vez mais é feito em torno dos medicamentos e outros produtos de saúde (44).

A motivação foi apontada como outro fator fundamental para a obtenção de resultados pelo individuo. Para perceber o efeito deste tipo de estratégias foram realizados estudos em que se comparou um grupo que ingeria uma bebida energética com cafeína e outro grupo ingeria a mesma bebida sem cafeína, mas com o mesmo rótulo da bebida original. O terceiro grupo ingeria apenas água. Os jovens que apresentavam maior motivação no grupo placebo (bebida sem cafeína rotulada como bebida com cafeína) aproximaram-se dos resultados do grupo ativo (bebida com cafeína) enquanto os não motivados apresentaram resultados semelhantes ao

grupo de controlo (água) (45). Noutro projeto, foi desenhado um estudo em que bebidas alcoólicas foram substituídas por bebidas sem álcool, mas foram mantidas nas embalagens originais. A maioria dos participantes sentiu o efeito do álcool mesmo que este não estivesse presente nas bebidas (46).

O valor das escolhas que fazemos também é importante nos resultados em saúde. Em casos de depressão moderada, existiram melhoras no grupo que escolheu o aconselhamento em vez dos fármacos. Estes doentes com opção de escolha, mais frequentemente optaram por aconselhamento e obtiveram bons resultados (47). Em cirurgias, a escolha foi também importante para a redução dos sintomas de ansiedade e depressão, tanto nos doentes como nos familiares (48).

Através da divulgação comercial dos medicamentos, existem pelo menos três características que se querem enfatizadas: têm de ser inovadores, eficazes e seguros. A própria marca e o preço que o medicamento apresenta podem também ser fatores que influenciam o seu desempenho (49). Outros fatores relacionados com as características dos medicamentos incluem a atribuição do valor dado a estes. Esta atribuição relaciona-se com o significado que é dado a um objeto ou valor. No caso dos preços dos medicamentos, foi realizado um estudo onde dois grupos receberam o mesmo medicamento no entanto foi-lhes dito que teriam preços muito diferentes. O grupo que recebeu o medicamento mais “caro” acabou por obter melhores resultados (50).

As instalações onde se realizam os exames de diagnóstico são também importantes na resposta às exigências da sociedade. As tecnologias mais avançadas em conjunto com os profissionais mais certificados e os espaços de saúde cada vez mais modernos influenciam a satisfação dos doentes e o seu bem-estar no geral (51).

A cor dos comprimidos influencia também a perceção dos indivíduos no efeito que estes podem ter. Os comprimidos de cor verde são mais eficazes na redução de sintomas fóbicos do que os de cor vermelha ou amarela. Para indução do sono cores como o azul ou branco funcionam melhor do que cores mais vivas, que por norma são excitatórias (52,53).

No entanto, fatores culturais são também responsáveis por algumas diferenças. Em Itália devido à cor da seleção italiana de futebol ser o azul,

simbolizando esta a força, a energia e o poder do país, esta cor não funciona bem em comprimidos que tenham efeito calmante. Como outro exemplo, na Alemanha usar um placebo para tratar úlceras funciona melhor do que na Dinamarca ou na Holanda, mas o mesmo para a hipertensão não acontece (54).

De facto, são diversos os fatores que contribuem para o melhor resultado de uma terapêutica instituída num indivíduo, como se pode ver na figura 3. Já foi discutida a importância das estruturas físicas na perceção de cuidado de saúde, e também alguns pontos-chave sobre o tratamento em si. Para além destes, as influências do próprio doente, do profissional de saúde e a comunicação entre ambos mostra ser fundamental na obtenção de melhores resultados em saúde (37,55).

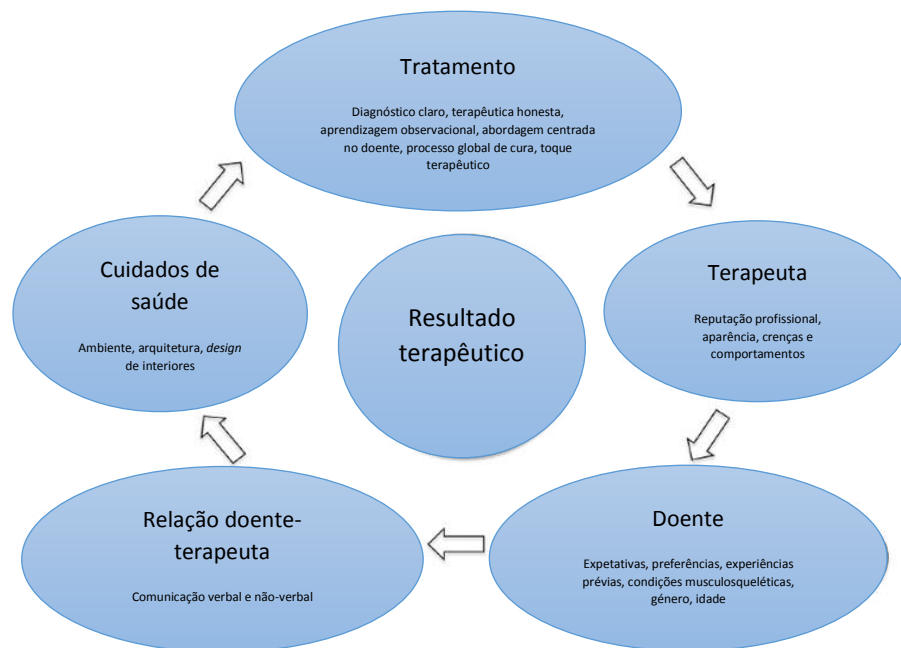


Figura 3 – O contexto terapêutico e os efeitos no resultado terapêutico. Adaptado de Testa (55).

Este conceito de contexto terapêutico ganha uma relevância maior na atualidade em que existe um foco enorme na tecnologia e nos métodos científicos “padrão”. Os profissionais de saúde podem promover benefícios mais imediatos como a redução da ansiedade e a criação de uma estrutura de acompanhamento da doença, se se focarem mais nas características contextuais da doença e do tratamento (56).

A qualidade da relação que se estabelece com o utente, potenciada pelo empenho do profissional, a empatia, a disponibilidade, a atenção prestada e o acalantar da esperança do doente são abordagens que facilitam o efeito placebo. O facto de se centrar no doente e a própria crença do profissional de saúde, nomeadamente através de um diagnóstico e aconselhamento seguros, parecem ser importantes na satisfação e nos resultados (57,58).

A psicoterapia surge como uma componente muito relacionada com o efeito placebo, principalmente na medida da justificação dos raciais das condições sentidas que ajudam na construção de significado e de previsões futuras de ganhos em saúde. Visto que o efeito placebo possui uma enorme componente psicológica, é também necessário perceber que uma melhor compreensão da psicoterapia e das componentes psicológicas pode ser fundamental para o incremento deste no contexto clínico, como iremos ver de seguida (59).

1.3 Mecanismos psicológicos

Quando falamos de efeito placebo pressupõe-se a existência de mecanismos psicológicos como os responsáveis por este mesmo efeito. Estes podem ser conscientes ou inconscientes, sendo que podemos incluir a expectativa, o condicionamento, a memória, a motivação, o foco somático, a ansiedade e a recompensa nestes dois grupos de mecanismos. No entanto, os dois mecanismos que apresentam maior valor são o condicionamento (inconsciente) e a expectativa (consciente) (60).

Condicionamento

O chamado “condicionamento clássico” refere-se quase sempre à experiência desenvolvida por *Pavlov* com cães onde uma resposta não condicionada (a chegada de comida) era acompanhada por um estímulo condicionante (sino). Ao fim de algum tempo, a existência do estímulo condicionante consegue provocar uma resposta condicionada (cães a salivar) mesmo sem a presença da comida. Da mesma forma, todos somos expostos a estímulos que condicionam o nosso processo de cura, e mesmo sem existir a noção desses estímulos, as nossas respostas em saúde são condicionadas por estes (61).

Dentro do grupo de vários estudos que comprovam esta teoria, num estudo com roedores, foi possível verificar a indução de alterações motoras com uma injeção de escopolamina e posteriormente o mesmo efeito foi obtido com uma injeção de soro (62). Outros estudos conseguiram ainda comprovar estes efeitos a nível mais objetivo, conseguindo alterar fatores como interleucinas, prostaglandinas, interferão e até a proliferação de células T através da utilização de estímulos como sabores ou odores fortes e característicos (63–66). Foram também encontradas respostas condicionadas em doentes com Parkinson, sendo neste caso a apomorfina o agente responsável (67). Os opióides endógenos também podem ser modelados por mecanismos condicionantes, como veremos mais à frente (68). O condicionamento é uma forma não cognitiva de aprendizagem o que explica a existência de efeitos placebo inconscientes a vários níveis, incluindo os sistemas respiratório, imunológico ou cardiovascular.

A constante associação de estímulos nos processos de cura permite estabelecer uma aprendizagem por repetição, sendo que esta pode ocorrer por estímulos positivos ou negativos. Em todos os casos acima mencionados, foi possível verificar que é necessário um primeiro contacto com o estímulo para que o condicionamento seja possível. Assim, podemos inferir que, de certa forma, existe uma percentagem de eficácia ou de ineficácia associada à experiência com determinado tratamento. Dessa forma, seria importante reforçar as experiências positivas de um tratamento prévio com o objetivo de melhorar o que se segue. Isto já não será importante num tratamento novo com o qual a pessoa nunca tenha tido contacto (69). O reforço parcial de uma medicação, podendo ser este feito com doses mais baixas ou com placebo, pode funcionar como uma estratégia bastante útil. A repetição do estímulo de forma parcial parece ter efeito após um condicionamento com um estímulo normal que não seria possível em situações normais. Assim, se for possível utilizar esta estratégia é possível poupar dinheiro e também reduzir a possibilidade de efeitos adversos, mantendo a fiabilidade do tratamento (70).

A extinção do efeito existe ao fim de algum tempo de associação ao estímulo. Dessa forma é necessário reconsolidar o processo apresentando mais vezes o estímulo condicionante para que o tratamento dure mais tempo. Isto ajuda a melhorar a função de memória o que permite consolidar a aprendizagem do processo que é fundamental para o funcionamento da resposta condicionada (71).

A utilização de efeitos placebo com base neste tipo de mecanismos pode ter aplicações práticas especialmente na redução de doses a longo prazo e em medicamentos com efeitos adversos graves ou indutores de dependência. Neste sentido foram identificados estudos onde uma criança com Lúpus Eritematoso Sistémico reduziu para metade as doses de quimioterapia, sendo que as restantes doses foram condicionadas (72) e também outro estudo onde as doses de buprenorfina foram reduzidas em cerca de um terço no grupo condicionado, em doentes submetidos a cirurgia, em comparação a um grupo duplamente randomizado e a um outro de história natural (73).

Expectativa

A teoria da expectativa é talvez a teoria mais importante na explicação do fenómeno conhecido como efeito placebo. Nesta teoria, a antecipação de um acontecimento provoca alterações no organismo de modo a lidar com a mudança que vai ocorrer, no ponto de vista social, físico e psicológico. Estas expectativas podem ser adquiridas de várias formas, quer seja por experiência pessoal, por sugestão verbal, por aprendizagem observacional ou ainda por diversos outros fatores que se relacionam com a própria terapia (diagnóstico, contato pessoal, cuidado) (74). Segundo *Hyland*, a origem das expectativas pode ser de natureza cultural (informação), informação transmitida pelo médico (“Vai sentir-se melhor”) e agentes físicos (medicamentos ou tratamentos que o doente acredita que são eficazes) (75).

A assimilação das expectativas pode ser feita de duas formas: no contexto interno, onde contribuem fatores como as emoções, o significado e as memórias e no contexto externo onde contribuem fatores como a sugestão verbal, o tratamento e o ambiente do tratamento. Para além disso, a expectativa pode ser interpretada numa perspetiva de quantidade (de quanta mudança vai ocorrer) ou de certeza (de quão certo estamos que vai ocorrer). A possibilidade de melhorar, mesmo não sabendo quando ou quanto, mostra ser fundamental na criação de um futuro positivo associado ao contexto da doença (76).

A partir destes processos conseguimos começar a tornar mais específicos os processos que atrás foram chamados de inespecíficos. Assim, no caso concreto dos opióides, o processo preditivo, a atenção e a emoção são afetadas de maneiras diferentes consoante as expectativas do individuo (77). A sugestão verbal pode também interferir com a expectativa, visto que o mesmo creme placebo aplicado em três zonas adjacentes da pele, induziu uma analgesia progressivamente mais forte em função da indicação dada (controlo, analgésico fraco, analgésico forte) (78).

Num estudo mais recente, doentes com Parkinson receberam instruções de que teriam uma probabilidade diferente de receber a medicação (25%, 50%, 75% ou 100%) quando na verdade recebiam sempre placebo. O aumento da probabilidade de receber o tratamento ativo aumentou a expectativa e

consequentemente os níveis de dopamina. No grupo dos 75% existiu uma libertação significativa de dopamina, o que sugere a relação entre a força da expectativa e do respetivo efeito (79).

Outro fator que pode modelar a expectativa do indivíduo é a sua perceção do tratamento que está a ocorrer. Para testar essa hipótese, foram desenhados alguns estudos em que se compara a administração percecionada de um fármaco por um médico ou enfermeiro (*open*) com a administração do mesmo fármaco por uma máquina, sem a perceção de quem o recebe (*hidden*). A administração oculta reflete apenas o potencial ativo do fármaco e a administração percecionada apresenta o somatório do efeito específico e das componentes psicológicas associadas ao processo. Assim, a diferença entre as duas componentes reflete o efeito placebo, mesmo que nenhum placebo tenha sido administrado (80,81). A diferença entre as administrações pode variar significativamente em função das componentes psicológicas do tratamento em questão. Para vários analgésicos (buprenorfina, cetorolac, metamizol e tramadol) foi possível verificar uma diferença mais significativa na administração oculta de *cetorolac*, em comparação com os outros analgésicos. Foi ainda adicionada naloxona num grupo para eliminar a componente de opióides endógenos, tendo, neste grupo, sido menor o efeito do *cetorolac* devido ao contributo dessa mesma componente no efeito total (81).

Dentro dos restantes mecanismos podemos destacar a motivação como sendo um fator importante, na medida em que acompanha o percurso da expectativa desde os momentos iniciais até ao resultado final. A vontade de mudar parece ser um fator determinante na obtenção de resultados através do efeito placebo (82,83).

A vinculação parece ser também outro fator importante tendo em conta que o profissional de saúde surge como figura externa de poder que confere bem-estar. Esta teoria da vinculação apoia pequenos fatores de grande importância como a fidelização dos utentes aos farmacêuticos mais antigos e o facto de algumas vezes apenas confiarem no aconselhamento destes (84).

Por fim, mas não menos importante, a confiança é fundamental, nomeadamente na esfera social. Esta confiança parte muitas vezes do interesse do profissional de saúde em manter uma relação atenta e uma escuta ativa. No entanto, existe uma assimetria no estabelecimento da confiança, pois o que leva por vezes anos a criar pode ser destruído numa questão de segundos (85).

A aprendizagem social pode ter um impacto elevado na prática clínica. Por um lado, no sentido em que a observação direta de outros pode influenciar a resposta do indivíduo observador na obtenção do resultado terapêutico desejado. Por outro lado, pode acontecer a obtenção de efeitos adversos por associação do medicamento que outros tomam e os efeitos que estes experienciam normalmente. Neste aspeto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental ao explicar ao indivíduo que tanto os ganhos como os efeitos adversos dependem de quem toma os medicamentos (86,87).

Em paralelo com estes mecanismos psicológicos, através de anos de pesquisa, foram encontrados mecanismos bioquímicos que também suportam o efeito placebo, como veremos no próximo capítulo.

1.4 Mecanismos bioquímicos

Com o desenvolvimento tecnológico, especialmente as técnicas de ressonância magnética funcional (RMf) e tomografia por emissão de positrões (TEP), foi possível começar a relacionar os estímulos psicológicos e sociais com uma componente biológica que justificasse esse efeito. Estas vias de translação da resposta foram sobretudo estudadas no campo da analgesia e da dor (88).

As **áreas do cérebro** envolvidas nestes processos foram sendo descobertas à medida que a investigação das técnicas de imagem foi aumentando também. Comparando uma aplicação de um creme placebo com um creme de lidocaína foi possível verificar, por RMf, alterações na atividade do córtex cingulado anterior (CCA), da ínsula e do tálamo, todas estas, áreas relacionadas com a dor (89). Estes achados são consistentes com outros estudos, que mostram que para além das mencionadas acima, as áreas do córtex somatosensorial primário e secundário (S1/S2), a amígdala e a gânglia basal mostram a sua ativação alterada (90,91). Ainda como mediador importante destes efeitos, a atividade do córtex préfrontal dorsolateral direito parece diminuída na analgesia placebo (92). Este último parece ser bastante importante na tradução de processos cognitivos.

Num estudo com doentes de Alzheimer, a perda de função desta função executiva mostrou uma correlação negativa com o efeito placebo, significando que este efeito não será possível se não existir uma completa perceção do efeito (93). Parece assim que as zonas associadas à analgesia são bastante importantes na antecipação da dor e regulação endógena, no entanto o córtex pré-frontal dorsolateral parece também ser responsável por manter e atualizar as expectativas que são fundamentais para o efeito placebo (94).

Destes estudos foi possível verificar a existência de várias moléculas, pertencentes ao sistema nervoso central, que são os mediadores destes processos. Entre os responsáveis por tais efeitos podem-se distinguir neuromodeladores como os opióides endógenos, a colecistocina, os canabinóides endógenos e a dopamina (95).

Os **opióides endógenos** representam grande parte da componente analgésica do efeito placebo. Podem ter variadas funções, estando entre as principais a resposta ao stress, a formação de memórias e comportamentos aditivos e em respostas imunológicas. Os seus recetores estão envolvidos na modulação descendente da dor, sendo que sem estes recetores os animais não seriam capazes de se ligar a algumas respostas (96).

Para além dos trabalhos feitos com naloxona, onde foi possível perceber a sua influência na reversão do efeito induzido pelo placebo, foi possível confirmar esses resultados utilizando a TEP. Neste trabalho verificou-se ainda a importância do CCA tanto na sua ativação como na comunicação com o tronco cerebral (97).

A utilização do marcador [¹¹C]Carfentanil permitiu também confirmar a presença e importância dos opióides endógenos na modulação dos efeitos placebo. Os sinais detetados por TEP e as intensidades da dor sentida foram emparelhados e demonstrou-se que a ativação dos recetores mu opióides é específica e corresponde ao conjunto de fatores sentidos pelo indivíduo, tais como a expectativa de alívio e outros estados emocionais (98,99).

Outros efeitos que comprovam a importância dos opióides endógenos são a presença de efeitos característicos destes em respostas ao placebo, como a depressão respiratória e diminuição da frequência cardíaca, efeitos reversíveis pela naloxona. Para além disso, estes métodos apresentam a grande vantagem de possibilitarem a experimentação *in vivo* e em tempo real, permitindo a obtenção de resultados adaptáveis à realidade clínica (100,101).

A ativação de opióides endógenos foi associada à antecipação e percepção subjetiva da dor e à respetiva classificação. Os circuitos envolvidos nesta resposta estão também envolvidos com a resposta à recompensa e ao comportamento motivado. A inclusão de injeções escondidas de naloxona é também fundamental neste tipo de estudos, uma vez que elimina a presença de substâncias endógenas que derivam da expectativa de melhoria (102). Estes partilham ainda alguns circuitos cerebrais com a dopamina, outro neurotransmissor importante na resposta ao placebo.

A **dopamina** tem como maior área de ativação o Núcleo Accumbens (NA), sendo que este parece ser responsável por cerca de 25% da relevância da resposta ao placebo. Uma maior ativação do NA resulta numa maior amplitude de efeito (103).

Para medir esta ativação, utiliza-se também a TEP com a marcação de [¹¹C]Racloprida, ligando dos recetores D2/D3 dopaminérgicos. A ativação dos circuitos responsáveis é feita por Estimulação Transcraniana Magnética repetitiva (ETMr) em conjunto com a TEP que permite a leitura dos níveis do marcador. Esta libertação de dopamina não parece ser específica mas sim transversal às várias condições suscetíveis ao efeito placebo (24,104).

Esta transversalidade de efeito pode ser importante em doentes com Parkinson, uma vez que o aumento da libertação endógena de dopamina pode contornar as dificuldades que se encontram na terapêutica desta doença. A área mesolímbica parece estar também associada à libertação de dopamina, estando relacionada com o facto de o mecanismo de recompensa funcionar bem nesta doença (105). Mesmo que as quantidades de dopamina não sejam equivalentes a doses normais de fármaco, a janela de oportunidade que se abre com estes pequenos aumentos pode ser importante para uma melhoria global dos sintomas dos doentes, assim como do tempo de vida dos tratamentos (106).

Outros neurotransmissores têm também alguma influência nos processos neurológicos associados à resposta placebo. A indução da libertação de serotonina por testes de stress mostrou alterar a frequência cardíaca mediada por estímulos vagais. Para além disso, foi possível aumentar a recuperação fisiológica após stress através de sugestão placebo (107).

A oxitocina surge também na lista de possíveis responsáveis. Apesar da falta de evidência, *Paul Enck* propõe que a oxitocina seja um mediador importante, especialmente na vertente social, pois esta ajuda na regulação das interações sociais, na redução do cortisol e respostas subjetivas ao stress (108). Esta ideia foi suportada por *Kessner* que conseguiu demonstrar que, nos homens apenas, agonistas da oxitocina dados por via intranasal conseguiram aumentar a analgesia placebo (109).

O contrário acontece com os recetores da vasopressina, existindo uma resposta predominantemente no género feminino. Foi possível verificar essa resposta num estudo onde a diferença entre os grupos sujeitos a vasopressina e a uma solução salina foi evidente. Este fator parece ser importante em mulheres com níveis baixos de cortisol e de ansiedade, na medida em que existe uma modulação maior da resposta ao placebo em quem demonstre estas características (110).

Tanto a oxitocina como a vasopressina parecem encaixar no grupo de neurotransmissores comportamentais que acabam por influenciar mais o contexto do tratamento do que os sintomas específicos. No entanto, para o efeito placebo esta esfera comportamental e social é de extrema importância e ambos podem ser fundamentais no processo da obtenção de resultados através deste efeito (111).

Os recetores canabinóides apresentam também uma influência moderada nas respostas placebo. Estes recetores contribuem mais quando a componente dos opióides endógenos está menos ativa. Apesar da sua contribuição menos significativa, parece que em certas condições, como a analgesia, estes podem ter um papel essencial (112). No caso de comportamentos excessivos e decisões de risco, a utilização de marijuana num estudo controlado com placebo permitiu verificar que mesmo o grupo que pensava estar a consumir TetraHidroCannabinol (THC) real obteve um score mais positivo no teste de escolhas impulsivas, não alterando outros fatores, comparativamente ao grupo de controlo (113).

O péptido colecistocina (CCK) funciona de forma inversa aos anteriores, atuando como um fator hiperalgésico associado sobretudo à resposta nocebo. Esta hiperalgesia parece estar relacionada com mecanismos de ansiedade antecipatória que foram verificados em estudos imagiológicos (114).

Por fim, Dylan Evans faz o paralelismo entre as condições mais suscetíveis ao placebo, como a dor, o edema, depressão e ansiedade e as características da resposta de fase aguda. Assim, o efeito placebo poderá funcionar através da regulação endógena das proteínas de fase aguda, por exemplo, através da redução dos níveis de proteína C reativa ou mesmo pela redução do cortisol. As endorfinas surgem também como responsáveis neste aspeto pela redução da dor e até mesmo de edemas (115).

Fatores genéticos

A existência de variados estudos na busca do indivíduo respondedor ao placebo não encontrou uma relação entre qualquer característica e uma maior suscetibilidade de resposta (116).

Os estudos que procuravam estabelecer quais as características psicológicas de um respondedor mostraram ser inconsistentes. De entre todas as características, o otimismo, o altruísmo e a autoeficácia mostraram ser os fatores mais relevantes entre tantos outros. Especialmente a autoeficácia parece ser muito importante no sentido em que esta pode traduzir-se como a convicção própria de ser capaz de planear e executar um comportamento, existindo a influência do sistema nervoso autónomo e neuro endócrino (117).

Outra forma de procurar respondentes ao placebo foi através de estudos que procuram alterações genéticas, nomeadamente em neurotransmissores e moléculas envolvidas nesses processos como vimos anteriormente. No futuro, pretende-se também que estes polimorfismos possam ajudar a prever quais os efeitos placebo que melhor se adequam a certas situações clínicas. Como é possível ver na figura 4, foram encontrados vários genes candidatos, estando estes associados às vias da dopamina, dos opióides, da serotonina e dos canabinóides (118–129).

Published findings for candidate genes influencing the placebo effect

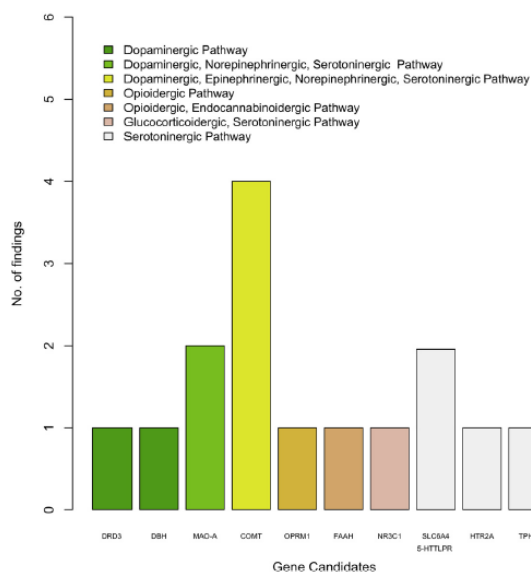


Figura 4 – Principais polimorfismos associados à resposta placebo e respetivas vias de ativação. Adaptado de Colagiuri (119).

A complexidade desta rede é rapidamente percebida quando se considera que diferentes doenças e diferentes vias placebo podem produzir respostas diferentes em diferentes pacientes. Considere-se, por exemplo, um indivíduo que é dopaminérgico dominante e tende a ser mais sensível a placebo em estudos de dor: a sua resposta ao placebo num ensaio de depressão pode diferir significativamente dependendo se ele for dominante ou recessivo em relação à serotonina. Isso pode ajudar a explicar por que foi e ainda é tão difícil identificar respondentes ao placebo consistentes e confiáveis (130).

A determinação de um conjunto de genes de resposta ao placebo parece menos importante do que saber se uma variante genética de um cancro vai responder a um fármaco específico, no entanto, podem existir implicações clínicas importantes em cuidados de rotina. Por exemplo, uma boa evidência sugere que as pessoas homozigóticas para a baixa atividade do alelo metionina no polimorfismo rs4680 COMT (Met / Met) são mais propensos a responder a morfina do que os que são homozigóticos para o alelo Val (Val / Val) (131). Esta pesquisa é baseada em estudos de coorte de pacientes sem grupos de controlo para o placebo. Se a replicação destes estudos com controlos placebo adequados demonstrar que, de facto, essa diferença é devido a diferenças de respostas placebo ou interações, um perfil COMT pode ser útil para determinar uma dose inicial para tratamento com morfina. Esta questão de personalizar doses de fármacos com base em perfis placebo genéticos é provável que seja significativo noutros aspetos para além da dor, que sejam conhecidos por terem uma elevada variabilidade em ambas as respostas fármaco e placebo, como condições urinárias e intestinais e sintomas de fadiga, náusea, ondas de calor, depressão e ansiedade (132). Apesar da importância dos controlos placebo no desenvolvimento de medicamentos, estes estudos de farmacologia e biologia de sistemas não fornecem quaisquer dados sobre a condição placebo. Isto deve-se em parte ao facto desses estudos serem baseados em sistemas de modelos celulares e também porque o conceito de efeitos de interação entre fármacos e tratamento placebo é novo e ainda precisa ser provado.

Assim, podemos tentar perceber no próximo capítulo com maior detalhe a variedade de condições onde podemos obter resultados nos grupos placebo e como

essa fração de doentes pode criar uma janela de oportunidades para melhorar a terapêutica a um nível global.

1.5 Situações clínicas

O efeito placebo pode ser encontrado em várias situações clínicas, sendo mais frequentemente associado a patologias como a dor, doenças comportamentais e mentais. No entanto, apesar da sua expressão e importância ser mais elevada em doenças com características subjetivas, podemos encontrar respostas significativas em situações mais objetivas como úlceras e pressão arterial (133).

Começando pelo sistema nervoso central, podemos encontrar imensos estudos sobre dor. Esta pode ser descrita como a interpretação de estímulos nociceptivos, influenciada por fatores genéticos e cognitivos, emoções, patologias e até mesmo pelas memórias. Posto isto, a dor não reflete necessariamente a tradução direta do estímulo nociceptivo (134). Como reforço desta ideia, vários estudos (135) sugerem que a resposta analgésica tem uma preponderância mais elevada no contexto clínico do que no contexto experimental. Nos casos específicos da fibromialgia e da neuropatia periférica, foi possível obter 45% e 62% de redução de dor, nos respetivos grupos placebo (136).

Na doença de Parkinson, a melhor resposta foi obtida por cirurgia placebo onde mesmo os doentes sujeitos a este procedimento conseguiram obter resultados significativos (137). Nesta condição, parece não existir uma relação entre a idade, religião, educação e outros fatores, como foi visto anteriormente. A alteração das condições num sentido positivo partindo do estado basal ocorreu em 1/6 dos doentes. No entanto estes estudos não têm um grupo de não tratamento, um dos fatores mais importantes para a determinação da ação do efeito placebo (138).

Na esclerose múltipla, apesar da subjetividade e flutuação dos sintomas, doentes tratados com placebos conseguiram melhorar durante o estudo, apresentando no final do estudo 20% de redução nas lesões em exames de ressonância magnética nuclear (139).

Na epilepsia, num estudo com levetiracetam não desenhado para testar a resposta ao placebo, existiram mesmo assim melhorias significativas no grupo placebo (140).

A depressão é uma das condições onde o efeito placebo causa mais polémica. Uma análise cuidada mostrou que 51% da resposta do grupo ativo seria devido ao placebo, 24% à história natural e 25% apenas ao efeito específico. Esta resposta tem vindo a aumentar em cada década, em cerca de 7% (141). Como a fluoxetina e o placebo atuam nas mesmas regiões cerebrais, foi possível estudar as suas preponderâncias no efeito global antidepressivo. Para além disso, chegou-se ainda à conclusão que 75% da resposta do grupo ativo seria devido a fatores placebo, um valor algo elevado, mas que mostra a margem que existe para as intervenções placebo nesta doença (142).

Encontraram-se respostas placebo em ensaios para a enxaqueca, onde 30% dos doentes do grupo placebo apresentou uma reação adversa. Ainda nesta condição, foi possível ver que na Europa a redução de enxaquecas no grupo placebo foi superior à existente na América do norte (143).

Na insónia, foi possível verificar que o grupo placebo obteve melhorias na qualidade objetiva e subjetiva do sono. Esta medição foi feita por eletroencefalografia (EEG), mostrando mais uma vez que os parâmetros estudados são objetivos (144).

No Síndrome de Fadiga Crónica a resposta ao placebo foi apenas de cerca de 20%. A subjetividade desta condição pode ser responsável pelo valor reduzido, no entanto, se virmos de outra forma 1 em cada 5 pessoas consegue melhorar o seu estilo de vida apenas com a resposta ao placebo (145).

Já no Síndrome das Pernas Inquietas estimou-se existir uma resposta ao placebo de cerca de 40%. Visto que a terapêutica habitual é levodopa e opióides, a utilização de placebos pode ser útil no aumento da qualidade de vida destes doentes (146).

Sempre que os circuitos cerebrais não estiverem operacionais e a parte consciente não estiver funcional não é possível operar com o efeito placebo ou este encontra-se diminuído, como vimos acima. É o caso das demências, onde os doentes perdem a perceção que a terapia está a ser administrada (147). No entanto, idosos saudáveis entre os 65 e os 85 anos obtiveram resultados bastante positivos após a

toma de medicamentos inertes para a memória, em comparação com um grupo que não os tomou (148).

Falando da resposta periférica, podemos ter efeitos sobretudo a nível gastrointestinal e cardiovascular.

No que diz respeito ao aparelho gastrointestinal, a indicação de um placebo como sendo capaz de alterar a motilidade intestinal, conseguiu alterar a sensação subjetiva da atividade gástrica assim como a perceção do aumento do relaxamento do estômago, independentemente dos efeitos objetivos (149).

Um dos mais importantes e mais citados estudos sobre efeito placebo foi realizado por *Ted Kaptchuk*, estudando o Síndrome do Cólon Irritável (SCI) de uma forma inovadora e bastante interessante. Neste estudo foram incluídos três grupos: um sem tratamento, que ficou em lista de espera, outro com placebo limitado, que recebeu apenas acupuntura e o terceiro com placebo maximizado, que recebeu acupuntura com maior foco na empatia, simpatia e carinho por parte do profissional de saúde. Para além disso, foi realizado uma aleatorização entre os dois períodos de três semanas que fizeram parte deste estudo (150).

No quadro 1, verifica-se que as diferenças encontradas entre os grupos nos diferentes resultados acabam por ser significativas. Para além disso, é de notar a diferença entre a intervenção normal e a intervenção que contava com características importantes na construção de expectativas positivas no doente tais como uma atenção calorosa, uma escuta ativa e sobretudo muita empatia e reconforto por parte do profissional de saúde. Estes resultados mostram que estes fatores podem ser fundamentais na prática decorrente dos profissionais de saúde, podendo aumentar positivamente os resultados em saúde dos doentes (150).

Quadro 1 – Diferenças observadas nos grupos no estudo sobre o Síndrome do Colon Irritável. Adaptado de Kaptchuk (150).

Resultados	Lista de espera (n=87)	Limitado (n=88)	Aumentado (n=87)	Valor de P
Ao final de 3 semanas				
Escala de melhoria global	3.8 (1.0)	4.3 (1.4)	5.0 (1.3)	<0.001
% de alívio adequado dos sintomas	28	44	62	<0.001
Mudanças na severidade dos sintomas	30 (63)	42 (67)	82 (89)	<0.001
Mudanças na qualidade de vida	3.6 (8.1)	4.1 (9.4)	9.3 (14.0)	0.001
Ao final de 6 semanas				
Escala de melhoria global	3.7 (1.0)	4.6 (1.2)	5.1 (1.5)	<0.001
% de alívio adequado dos sintomas	35	53	61	0.005
Mudanças na severidade dos sintomas	35 (80)	53 (80)	108 (91)	<0.001
Mudanças na qualidade de vida	5.5 (10.8)	5.4 (9.9)	12.4 (15.1)	0.002

Ainda nas doenças do foro gastrointestinal, as recuperações de 27% e 19% nos grupos placebo de estudos com doentes de colite ulcerosa e doenças de Crohn, respetivamente, mostram mais uma vez que existe a possibilidade de melhorar a qualidade de vida e o alívio de sintomas destes doentes (151,152).

No aparelho respiratório, ao comparar albuterol, placebo, acupuntura falsa e um grupo não tratado foi possível verificar que existiram melhorias nas duas intervenções placebo em comparação ao grupo não tratado. No entanto, tal como quase todos os ensaios que estão descritos neste capítulo, o grande problema de ter de utilizar resultados reportados pelos doentes pode causar viés, na forma de falsos positivos (153). Por outro lado, noutra estudo foi possível obter algumas variações de resultados mais objetivos, como o Volume Expiratório Forçado (VEF), apesar de se pensar que estes são mediados pelo nervo vago e que não são específicos do aparelho respiratório (154).

No aparelho cardiovascular, verificaram-se alterações na pressão arterial através da sugestão verbal, podendo esta funcionar como hipotensora de forma independente da redução de ansiedade ou de stress (155). Já o fluxo nas artérias coronárias, que é independente da pressão arterial e da frequência cardíaca, pode

também ser alterado pela sugestão verbal. Esta sugestão foi também eficaz na redução da dor sentida após a injeção intracoronária de uma solução salina (156). No caso dos *pacemakers* utilizados na miocardiopatia hipertrófica, mesmo que estes sejam desligados sem o doente saber, o benefício em relação à ausência de *pacemaker* é significativo (157).

Para tentar perceber melhor alguns pontos relacionados com os ensaios clínicos, abordar-se-á sobretudo a importância do isolamento do efeito placebo nos ensaios randomizados normais e quais as suas implicações.

1.6 Ensaaios clínicos

O placebo sofreu uma enorme mudança aquando da sua introdução nos ensaios clínicos randomizados (ECR), nos anos que se seguiram à segunda guerra mundial. Antes desta altura, o placebo era algo útil mas com uma conotação muito negativa associada ao seu nome e utilização. Perto de 1955, este ganha um efeito terapêutico poderoso e as questões éticas acerca do seu uso começam a ter maior relevância (158).

Os ECR passaram a ser então o padrão mundialmente aceite para a pesquisa de novos tratamentos ou moléculas. A diferença entre um grupo ativo e um grupo placebo que tenha uma probabilidade superior a 95% ($p < 0,05$) de ser real é tomada como significativa. Outro fator importante que pode ser calculado é o número médio de doentes que é preciso tratar (NNT – *Number Needed to Treat*) para que um deles tenha benefício pela sua ação específica. Surpreendentemente, o NNT para o placebo é de 7, sendo este valor superior a muitas doenças crónicas e a outros tratamentos intensivos, como por exemplo a cessação tabágica com sucesso (159).

No entanto, o objetivo principal de conhecer os efeitos placebo é tentar neutralizá-los de modo a tornar maior (e mais real) a ação específica do que estamos a estudar. O grande obstáculo desta realidade prende-se com o facto dos desenhos experimentais poderem ser alterados de modo a obter resultados mais positivos tanto para as autoridades permitirem a aprovação e o não abandono da pesquisa, como para aumentar os resultados e conseqüentemente as probabilidades de publicar um artigo. Estas pressões de publicação podem mesmo levar à deleção de resultados menos positivos ou à falsificação de resultados (160,161).

De forma a tentar perceber melhor o efeito placebo foi necessário criar novos desenhos experimentais. Uma dessas formas foi a inclusão de um grupo sem tratamento ou com tratamento mínimo (como listas de espera). Ao comparar a evolução do grupo placebo com este grupo não tratado é possível medir o efeito do placebo específico, como já vimos anteriormente. Contudo, os efeitos acabam por ser mais significativos em situações reportadas pelos doentes, quando os ensaios

tiveram em conta este grupo e pretendiam quantificar o efeito e quando os doentes não sabiam se poderiam ficar num grupo placebo (162).

Existem contudo mais alguns fatores que podem alterar a validade dos ensaios. Entre eles pode-se considerar o efeito de *Hawthorne* e a história natural, que já referimos anteriormente, mas também o facto de muitas vezes os participantes do ensaio quererem agradar o investigador, a que se chama *report bias*. A utilização de estados subjetivos pode também levar a viés pois o investigador e o participante podem interpretar de forma diferente o objetivo do ensaio e assim criar falsos positivos ou negativos. Por fim, até a utilização de diversos braços no ensaio pode influenciar o resultado, uma vez que a expectativa de receber o princípio ativo é diferente num ensaio com dois e com seis braços, tendo em conta as probabilidades de cada um (163).

À medida que a procura de efeitos placebo nos estudos aumenta, os estudos desenhados para efeitos placebo tornam-se mais complexos. Num dos desenhos experimentais para efeitos placebo, podem existir pelo menos quatro braços principais: dois em que recebem o que é esperado (dizer placebo/receber placebo e dizer ativo/receber ativo) e dois em que não recebem o que é esperado (dizer placebo/receber ativo e dizer ativo/receber placebo). A grande diferença prende-se com o facto de existirem dois grupos que não recebem o que é esperado. O grupo que recebe o tratamento ativo mas esperava placebo vai, à partida, contar apenas com o efeito específico do tratamento ativo, retirando a expectativa e outros fatores psicológicos. O grupo que é dito o contrário funciona de forma inversa, mas com os mesmos princípios (164).

O estudo pode-se tornar um pouco mais complexo ainda se adicionarmos um grupo neutro. Como podemos ver no quadro 2, este estudo desenhado para efeitos placebo em enxaquecas fica com seis braços diferentes, tendo a vantagem de conseguir um controlo dentro de cada grupo (165).

Quadro 2 – Exemplo de um estudo desenhado para efeitos placebo, com a utilização de seis braços. Adaptado de Kam-hansen (165).

Rotulagem do comprimido	Precisão da rotulagem no tratamento	
	Dado placebo	Dado Maxalt
Placebo (informação negativa)	Correto	Incorreto
Maxalt ou placebo (informação neutra)	Correto	Correto
Maxalt (informação positiva)	Incorreto	Correto

Ao comparar as diferenças entre grupos ao fim de duas horas e meia, foi possível perceber que o grupo placebo obteve uma redução da dor mais elevada que o grupo não tratado, com um ligeiro aumento para o placebo que tinha o rótulo de Maxalt. O grupo Maxalt obteve um rendimento superior ao placebo, sendo que quando o comprimido ativo tinha o rótulo de placebo o ganho terapêutico foi inferior. A informação negativa parece prejudicar mais o grupo ativo do que melhorar o grupo placebo, conclusão que é suportada por um recente estudo imagiológico (166).

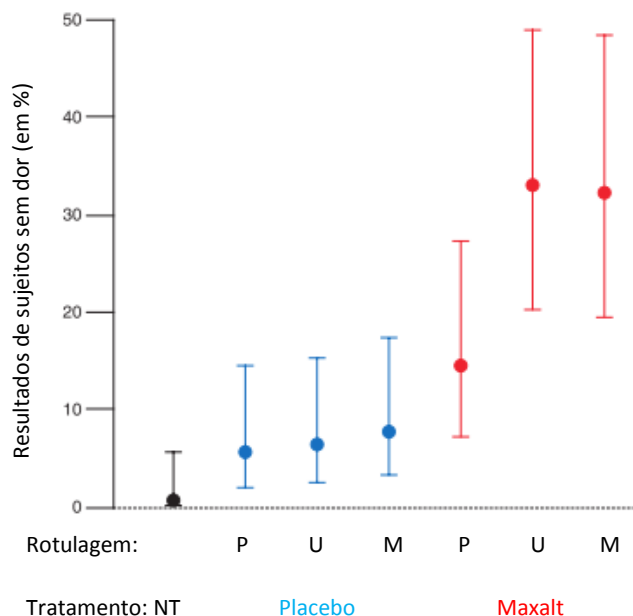


Figura 5 – Resultados da percentagem de sujeitos que reportaram estar livres de enxaquecas após duas horas e meia desde o seu começo. P=Placebo; U=Neutro; M= Maxalt; NT= Grupo não tratado. Adaptado de Kam-hansen (165).

A manipulação de informação pode ser importante para perceber as implicações que os placebos podem ter no decorrer de um ensaio clínico normal. Com este estudo foi possível chegar a duas observações muito importantes. A primeira é que o tratamento placebo com o rótulo de ativo teve uma eficácia semelhante ao comprimido ativo rotulado como placebo. Podemos então estabelecer a importância dos fatores psicológicos no processo de cura, como já foi referido anteriormente. A segunda observação é que a eficácia do placebo rotulado como placebo foi superior ao grupo não tratado. Podemos então questionar as possibilidades terapêuticas de dar placebos aos doentes com a informação de que são placebos, diminuindo as barreiras éticas que sempre se levantaram com a administração de placebos em contexto clínico (165).

A abordagem de placebo honesto é uma das mais recentes e mais promissoras que tem sido estudada. Num estudo que os autores consideram ser uma “prova de princípio”, um desenho de placebo honesto para o SCI foi implementado num pequeno grupo de doentes. Apesar de não existir um impacto enorme, todos os indicadores mostraram valores mais elevados no grupo placebo, no que diz respeito a alívio dos sintomas, à diminuição da severidade dos mesmos e à melhoria global da doença (167). A abordagem de placebo honesto mostrou ser superior à ausência de tratamento, contando sobretudo com a esperança de um resultado melhor como o fator mais importante. A sua utilização parece ser mais eficaz em casos onde tenham existido insucessos repetidos noutras terapêuticas, o que suporta a ideia de que quando um doente perde a esperança acaba por procurar alternativas diferentes e acaba por acreditar mais nestas, mesmo que antes não o fizesse (168).

Noutro estudo de placebo honesto piloto para a depressão *Major*, foi possível obter resultados pequenos mas significativos, o que pode mais uma vez abrir uma janela de possibilidades para esta doença (169). Esta janela pode ser de extrema importância se abordada corretamente pelos profissionais de saúde, permitindo a melhoria da qualidade de vida a bastantes doentes (170,171).

Em crianças, existe muito pouca evidência científica sendo que existem alguns dados nos défices de atenção, depressão e enxaqueca. Mais estudos em

crianças podem ser importantes mesmo em estudos de placebo honesto pois estas abordagens podem acabar por atuar como mecanismos de aprendizagem, não obstante de todas as questões éticas que se levantam em torno dos ensaios que seriam necessários.

Todos estes estudos estão sujeitos a questões éticas. Algumas destas conseguem ser respondidas, no entanto existem muitas que ficam por responder. No próximo capítulo abordar-se-ão um pouco essas questões e levantar-se-ão outras que sejam pertinentes para a discussão do efeito placebo.

1.7 Questões éticas

Será ético administrar um placebo mesmo que de forma honesta? Para responder a essa questão é necessário perceber o debate que se tem prolongado desde há 200 anos. Desde a sua génese como fator terapêutico, os médicos utilizaram o placebo como ferramenta terapêutica inespecífica para as mais variadas situações e apesar das questões éticas terem acompanhado este processo, acabaram por ser postas de lado enquanto os resultados terapêuticos existiram (172).

A utilização de placebos puros pode ser vista como uma quebra do direito da autonomia do indivíduo. No entanto, alguns autores consideram que isso não é verdade, não defendendo contudo a sua utilização em larga escala. Esta utilização poderia ser prejudicial na medida em que poderia levantar suspeitas de ineficácia das terapias funcionais e a redução da sua efetividade. Ainda dentro desta questão, podemos considerar a questão dos usos *off-label* de alguns medicamentos. A utilização de um medicamento desta forma não será também pouco ética? E ao dizer a verdade não pode também o doente ficar menos recetivo ao tratamento e ao possível benefício terapêutico? (173).

Provavelmente a maior questão que se coloca dentro deste conjunto será a que confronta o princípio da autonomia com o direito ao consentimento informado. O consentimento informado por si só já levanta alguns problemas com a sua forma de utilização. Um dos principais problemas do consentimento informado completo prende-se com a explicação detalhada dos efeitos secundários, o que pode muitas vezes originar efeitos *nocebo*. Uma das ferramentas que pode evitar a incidência destes efeitos negativos é o consentimento informado contextualizado, onde o médico pode informar o doente de forma adequada sem desrespeitar a autonomia ou a verdade do procedimento (174).

Da mesma forma, se os médicos explicassem que um NNT de vinte para um determinado tratamento indica que seriam preciso tratar vinte pessoas para uma ter um efeito terapêutico, podemos depreender que as eficácias de tratamento iriam baixar pela redução da expectativa de cura. Já no caso de existir a suspeita de uma doença grave, a informação pode ser contextualizada aquando do momento da

finalização dos exames que a confirmam. Isto permite o estabelecimento de confiança entre o médico e o doente e a redução do sofrimento deste (175).

Outras questões que podem surgir relacionam-se com o facto de em ensaios com doenças mais graves, como o cancro, se optar por fazer um ensaio comparativo entre dois tratamentos ativos para não sujeitar os doentes a um placebo quando estes possuem uma doença grave. São também questionáveis os procedimentos de eliminação dos indivíduos respondentes ao placebo numa fase inicial do estudo. Este falseamento de resultados não vai corresponder à realidade clínica, pelo que a população-alvo vai sair prejudicada (176).

Depois de ter abordado algumas questões, podemos agora ver algumas sugestões dadas por *Lichtenberg* no que diz respeito às abordagens na utilização de placebos na prática clínica. Acima de tudo, o médico deve ter intenções benevolentes olhando o bem-estar do doente (princípio da beneficência). A sua utilização quando este não tem efeito é injustificada e deve ser retirado, e não devendo ser dado quando há outro tratamento mais efetivo a ser tido em consideração. Não se deve prescrever um placebo apenas para silenciar o doente, nem devem existir interferências profissionais, económicas ou emocionais. No entanto, devemos considerá-lo quando o doente não possui mais hipóteses de tratamento, sofre de efeitos secundários a outro tratamento ou quando não existe um outro superior. A honestidade deve ser um dos pontos principais, mesmo quando questionados sobre os efeitos do tratamento. Como vimos anteriormente, o “placebo honesto” consegue obter resultados e a desonestidade acaba por destruir rapidamente a relação de confiança entre o doente e o profissional de saúde, que demora algum tempo a formar-se. Por fim, se um doente beneficia de um tratamento placebo, não será ético interrompê-lo na ausência de um tratamento mais eficaz (177).

Outras questões que podem surgir relacionam-se por exemplo com a decisão entre dar um comprimido que tem imensos efeitos adversos em vez de um placebo. Será ético não procurar a solução placebo nestes casos? Será ético não informar completamente o doente sabendo que o doente provavelmente terá um melhor efeito com essa abordagem? (178).

Assim, a questão final que se coloca é: Qual o papel do farmacêutico sabendo que tem à disposição mais um conjunto de ferramentas que pode utilizar para melhorar as terapêuticas dos doentes que vê diariamente? Seguidamente tentar-se-á perceber a importância do farmacêutico neste paradigma de saúde, através de um estudo sobre tratamentos placebo nas farmácias portuguesas.

2. A importância do farmacêutico

2.1 Introdução

No panorama médico, a utilização de placebos em contexto clínico parece ser relativamente frequente, sendo que num estudo recente cerca de metade dos médicos referiu já ter dado um placebo em contexto clínico. (179)

Apesar da grande importância do médico nos processos de cura, o farmacêutico é o agente de saúde que consegue mais facilmente estar disponível para a população, devido à sua proximidade para com a comunidade e à dificuldade de encontrar por vezes uma consulta de medicina familiar. Segundo um estudo da Ordem dos Farmacêuticos, o ato farmacêutico reúne em si as condições descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Conclusões do estudo da Ordem dos Farmacêuticos sobre as intervenções farmacêuticas e o seu impacto na saúde pública. Adaptado de Ordem dos Farmacêuticos (180)

Mais de 120 milhões de intervenções farmacêuticas por ano
Cerca de 11 milhões de horas de tempo farmacêutico por ano
4,2 milhões de utentes abrangidos
Em média, 8,3% de aumento de qualidade de vida
Um benefício total de mais de 260 mil anos de vida ajustados pela qualidade
Cerca de 876,9 milhões de euros é o contributo anual em atividades atuais integradas com os cuidados de saúde primários e outras intervenções em saúde pública dados pelos farmacêuticos

É de notar a melhoria de 8,3% na qualidade de vida, assim como os 260 mil anos de vida ajustados pela qualidade. Podemos assim justificar a constatação inicial da importância do farmacêutico e do seu impacto na saúde pública (180).

Mas para a obtenção dessa melhoria de qualidade de vida é necessário focar na gestão medicamentosa, na interação positiva em cada atendimento individual (onde existe margem para abordagens placebogénicas) e sobretudo no aconselhamento, tendo em vista várias outras componentes que podem ser importantes no dia-a-dia de cada um dos utentes da farmácia (181).

Dentro dessas várias componentes podemos encontrar o exercício físico como um fator muito importante na contribuição do bem-estar e da saúde. Num estudo que relaciona o exercício físico com o efeito placebo, foi possível verificar que apenas através do aumento da perceção da quantidade de exercício realizado, existiram melhorias nas condições físicas. No entanto, as rotinas não foram alteradas o que indica que a perceção do exercício como parte integrante da rotina pode trazer benefícios psicológicos via efeito placebo. Podem ainda ser observados resultados a nível cognitivo, parecendo existir uma relação entre simples exercício e aumento de performances mentais (182–184).

Outra componente que pode estar envolvida nestes processos é o *priming*. Este processo ocorre quando um estímulo prévio (*prime*) facilita o processamento de uma informação. A aplicação de *primings* em saúde pode levar à alteração de comportamentos ou mesmo facilitar alguns gestos motores (185,186).

O objetivo principal dos profissionais de saúde será, no sentido absoluto, incentivar a mudança comportamental como meio de controlar a saúde. O *mindfulness* é o simples ato de prestar atenção de uma forma específica: no presente e sem julgamentos, de modo a criar consciencialização, clareza e aceitação da realidade. Este surge também como uma ferramenta que os profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos podem utilizar. Os benefícios desta ferramenta podem estar ligados a crenças e enquadramentos mentais, sendo que estes aspetos

devem ser tidos em consideração e respeitados por parte de quem faz a intervenção (187).

Assim, parece que o efeito placebo tem um papel importante nos benefícios para a saúde resultantes do exercício físico, principalmente a nível da composição corporal, pressão arterial e benefícios psicológicos. O *mindfulness* e o *priming* podem ser utilizados como ferramentas válidas na modificação de comportamento ou facilitação dos mesmos. Em determinadas situações pode ainda potenciar o efeito placebo (188).

Na alimentação existe também uma janela de oportunidade que pode ser utilizada. A perceção da quantidade de gordura na comida que se ingere pode estar relacionada com sintomas como dispepsia ou indigestão (189). Através da comparação de batidos calóricos e *light*, outro estudo com o péptido grelina, conhecido como a hormona da satisfação, foi possível verificar que a sua produção pode ser alterada pela perceção do batido ingerido. Parece que o estado psicológico tem influência nas respostas que existem com a alimentação, neste caso pela resposta fisiológica à ingestão de calorias estar condicionada pela perceção do que foi ingerido (190). Num estudo de suplementos alimentares para emagrecer, 114 adultos obesos foram divididos em três grupos: um grupo que recebeu placebo mas que foi dito que seria um suplemento para perda de peso, um grupo que recebeu placebo mas que foi dito que teriam 50% de probabilidade de receber um suplemento ativo e um outro grupo que não tomou cápsulas. No final do estudo, os parâmetros metabólicos e a redução de peso foi semelhante em todos os grupos, apesar dos grupos que tomaram cápsulas terem obtido maior expectativa no tratamento e na redução da sua autoeficácia. Os efeitos adversos foram assim maiores nos grupos que tomaram cápsulas mostrando que se não existir efeito de redução de peso a redução da autoeficácia pode levar ao aumento de efeitos adversos e a problemas com terapêuticas consequentes (191).

Um conceito relacionado com a autoeficácia é o locus de controlo. Este relaciona-se inversamente com o efeito placebo na medida em que um indivíduo com um locus de controlo interno (maior autoeficácia) possui mais expectativas sobre si próprio e sobre o seu comportamento, sendo pouco suscetível a respostas placebo. Um locus de controlo externo (menor autoeficácia) relaciona-se com um

menor controlo sobre si próprio e maior propensão a responder a sugestões e a placebos. Dessa forma, é importante perceber a importância destes conceitos na educação, uma vez que podemos querer mais ou menos efeitos placebo num tratamento específico (192).

Os meios digitais e tecnológicos aparecem nesse sentido como reforços da autoeficácia dos doentes, permitindo maior controlo das suas doenças e sobretudo maior acesso à informação. Com as *apps* disponíveis a todos os portadores de um *smartphone* é necessário também que o farmacêutico acompanhe este desenvolvimento tecnológico e o utilize tendo em vista os melhores resultados possíveis (193).

As medicinas alternativas e complementares parecem de certa forma estar associadas a efeitos placebo na medida em que apresentam enormes rituais de cura, focando-se principalmente no doente e no seu processo interno de cura. O caso mais polémico tem sido a homeopatia que tem gerado bastante debate nos últimos tempos. Pode-se ainda colocar em consideração o facto da homeopatia e das outras medicinas complementares e alternativas encaixarem em abordagens “*top-down*”, sendo por isso menos compreendidas e aceites pela comunidade científica (194).

A utilização destas ferramentas por parte do farmacêutico pode ser feita no dia-a-dia em cada aconselhamento que é prestado. Quando existe um tratamento mais utilizado e outro que pode apresentar componentes placebo, é necessário fazer um balanço adequado da efetividade de ambos os tratamentos e enfatizar o que for mais eficiente. Pode ainda ser dado ênfase a outro tratamento ou tentar uma combinação do tratamento ativo com um tratamento placebo caso ambos sejam pouco eficazes. De qualquer forma, sempre que seja possível utilizar uma componente placebogénica que influencie positivamente o tratamento, esta deve ser utilizada respeitando sempre as opções do utente e a sua autonomia (41,195).

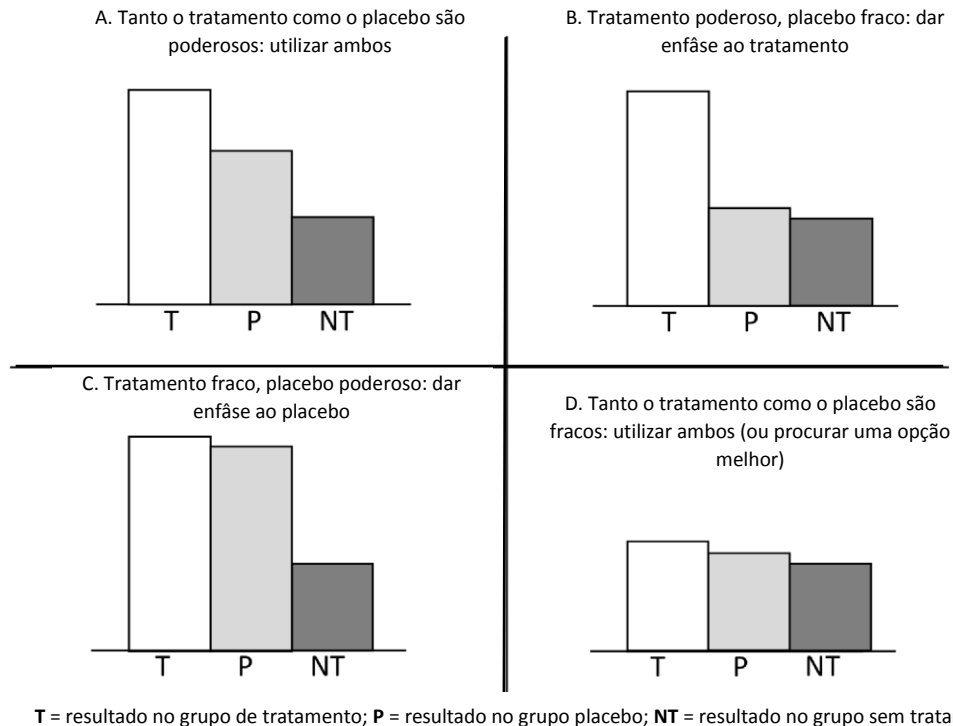


Figura 6 – Sugestões de abordagem a diferentes tratamentos, consoante o poder associado a cada terapêutica. Adaptado de Howick (41)

Concluindo, a educação terapêutica deve fazer parte da rotina do farmacêutico, com um foco especial nos utentes e nos aconselhamentos prestados. O investimento nas práticas educativas mostra resultados a curto e longo prazo. Num programa educacional realizado na Austrália, 3 anos após uma vasta campanha sobre dores de costas, os resultados indicavam valores muito menores comparando com outras cidades vizinhas (196). Contudo, o investimento no estudo de ciências comportamentais não é muito elevado, o que pode ocultar também a importância destes fatores na prática clínica. (197,198). A questão chave que relaciona a educação e as ciências comportamentais é: como podemos melhorar os mecanismos placebo sem utilizar placebos ou abordagens decetivas para com os doentes?

Em síntese, as principais questões sobre a utilização de efeitos placebo podem ser:

- Onde utilizar o efeito placebo?
 - As condições mais estudadas são sobretudo a dor, a doença de Parkinson e as doenças do foro psicológico, sendo estas as mais importantes no ponto de vista da prática clínica.
- Quando utilizar este efeito?
 - As circunstâncias variam com a suscetibilidade do indivíduo, com os seus fatores genéticos e com todo o contexto que o envolve. Assim, todos esses fatores devem ser tidos em consideração na utilização de qualquer tratamento que elicite um efeito placebo.
- Como utilizá-lo?
 - Apesar das metodologias não serem explícitas, a utilização do efeito placebo prende-se sobretudo pela manutenção das expectativas e pela visão geral da saúde no que se refere ao indivíduo que estamos a aconselhar. Ao ter estas ferramentas disponíveis é mais fácil desenvolver melhorias na qualidade de vida e na saúde de cada pessoa, por mais pequenas que sejam.

Para tentar perceber como é vista esta temática dentro da comunidade farmacêutica e quais os tratamentos que podem ser suscetíveis a efeitos placebo nas farmácias comunitárias, foi elaborado um questionário de modo a tentar relacionar alguns conceitos no âmbito do efeito placebo.

Apesar de não ter sido fornecida aos inquiridos, a definição de tratamento placebo tida em conta para a discussão dos resultados foi a seguinte: “um tratamento cujos benefícios advém das expectativas positivas do doente e não do mecanismo fisiológico do tratamento em si”. (199)

2.2 Objetivos

Com o presente estudo procurou-se avaliar o grau de conhecimento dos profissionais de farmácia relativamente ao tema efeito placebo, assim como avaliar a existência de tratamentos placebo nas farmácias e a perceção dos profissionais de farmácia sobre estes.

2.3 Materiais e métodos

O trabalho incidiu num grupo de 150 indivíduos, profissionais de farmácia, através de um questionário autoadministrado, anónimo e confidencial.

O método de distribuição do questionário foi *online*, através dos questionários *Google*, sendo que os dados foram registados numa folha de *Microsoft Excel*®. A avaliação dos questionários foi feita através do *software* IBM IPSS v.20.

O questionário (em anexo) foi construído com base nos questionários de Nitzan (200), Fassler (201), Meissner (202), Howick (203) e Tilburt (199). A maior parte do trabalho efetuado focou-se sobretudo na adaptação ao meio farmacêutico, especialmente à farmácia comunitária e aos aconselhamentos que nela decorrem.

O instrumento desenvolvido foi dividido em várias partes sendo que as cinco primeiras perguntas consistiam em elementos de identificação como o género, a idade e a categoria profissional. De seguida, encontram-se sete perguntas que tiveram como objetivo perceber o nível de conhecimento dos profissionais de farmácia sobre o efeito placebo e a existência de tratamentos placebo nas farmácias. Por fim, existem ainda quatro outras perguntas de cariz mais ético e de opinião, sobre a utilização desses mesmos tratamentos.

A recolha de dados decorreu durante 56 dias, com início em 11 de maio de 2016 e fim em 27 de junho de 2016.

Tratamento Estatístico

Após conclusão da recolha da informação, os dados foram introduzidos numa base de dados construída para o efeito com recurso ao software SPSS (v 20), o que permitiu realizar o tratamento e a análise estatística.

A introdução dos dados foi efetuada pelo investigador, tendo o mesmo validado a informação na base de dados através da análise de uma amostra aleatória de 5% do total dos formulários introduzidos e tendo sido determinadas as frequências relativas e absolutas das variáveis em estudo.

Questões éticas

Todos os questionários foram feitos sem ter sido recolhido qualquer elemento de identificação. O fator localidade foi removido de pergunta obrigatória devido à possibilidade de existir apenas uma farmácia nessa localidade e assim poderia ser possível proceder à sua identificação.

2.4 Resultados

Dos 150 inquiridos, 76,7% eram do sexo feminino e 23,3% do sexo masculino. A idade variou entre 18 e 60 anos, sendo que a média se situou nos 29,64 anos. Ao classificarmos as idades em grupos etários verificou-se que 68% estariam entre os 18 e os 29 anos, 28% entre os 30 e os 49 anos e apenas 4% acima de 50 anos.

A distribuição geográfica dos inquiridos fica caracterizada da seguinte forma: 18% na região norte, 13,3% na região centro, 34% na região de Lisboa e vale do Tejo, 4% no Alentejo, 22,7% no Algarve, 1,3% nas regiões autónomas e ainda 6,7% que não responderam a esta questão.

Em relação à sua categoria profissional, 78,7% eram farmacêuticos, 18,7% técnicos de farmácia e 2,6% correspondem a auxiliares de farmácia ou a estudantes.

Os anos de experiência foram categorizados da seguinte forma: sem experiência (nenhum contacto com farmácia comunitária), experiência reduzida (entre 1 e 5 anos de contacto), experiência intermédia (entre 5 e 15 anos de contacto) e experiência alargada (mais de 15 anos de contacto). Desta forma, 8,7% dos indivíduos não apresentava qualquer experiência, 60% experiência reduzida, 14% experiência intermédia e 17,3% experiência alargada.

Em relação à questão “Qual a frase que melhor descreve a sua definição de uma intervenção placebo”, as respostas apresentam-se na tabela 1.

Tabela 1 – Respostas à questão “Qual a frase que melhor descreve a sua definição de uma intervenção placebo”, em frequência absoluta e em percentagem

Qual a frase que melhor descreve a sua definição de uma intervenção placebo	Frequência (N)	Percentagem (%)
Uma intervenção sem qualquer “efeito específico” sobre a condição tratada, mas com um possível “efeito inespecífico”.	49	32,7
Uma intervenção que é inerte ou inócua.	32	21,3
Uma intervenção que não se espera que tenha um efeito fisiológico por meio de um mecanismo conhecido.	47	31,3
Uma intervenção que não está cientificamente comprovada e/ou que não tem indicação para a condição a ser tratada	8	5,3
Uma intervenção relacionada com o contexto terapêutico onde o doente se insere	11	7,3
Outros 1) “Sem actividade farmacológica mas possível efeito psicológico.” 2) “Intervenção sem indicação de terapêutica farmacológica nem não farmacológica específica para uma situação clínica.” 3) “ Uma intervenção que não vai interferir no organismo quimicamente.”	3	2
Total	150	100

A pergunta “Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo” obteve as respostas descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Respostas à questão “Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo” em frequência absoluta e em percentagem

Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo:	Frequência (N)	Percentagem (%)
Fatores psicológicos	145	96,7
Fatores bioquímicos	15	10
História natural da doença.	26	17,3
Não sei	4	2,7
Outros “ Desconhecido à luz do conhecimento científico atual”	1	0,7
Total	150	100

Os resultados da questão “Quais dos seguintes fatores acredita que podem influenciar os resultados da terapêutica do doente” apresentam-se na tabela 3.

Tabela 3 – Respostas à questão “Quais dos seguintes fatores acredita que podem influenciar os resultados da terapêutica do doente” em frequência absoluta e em percentagem

Quais dos seguintes fatores acredita que podem influenciar os resultados da terapêutica do doente	Frequência (N);	Percentagem (%)
Crenças	111	74
Símbolos (por ex: bata branca)	69	46
Rituais (por ex: escrever na caixa)	66	44
Apoio psicológico	97	64,7
Contexto familiar	80	53,3
Contacto com medicinas complementares	62	41,3
Outros “Todas as experiências que o doente possa ter” “Sempre a mesma marca de genérico” “Escolaridade” “MESMA COR DA EMB E DO CONTEUDO” “Todos” “Acompanhamento regular do doente”	6	4
Total	150	100

Quando questionados: “Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo” as respostas obtidas apresentam-se na tabela 4.

Tabela 4 – Respostas à questão “Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo” em frequência absoluta e em percentagem

Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo	Frequência (N)	Percentagem (%)
Antibióticos para infeções virais	33	22
Vitaminas	58	38,7
Suplementos à base de plantas	49	32,7
Comprimidos placebo	97	64,7
Dose sub-terapêutica de medicamento	58	38,7
Homeopáticos	80	53,3
Acupuntura	22	14,7
Não acredito no efeito placebo	8	5,3
Outros Ansiolíticos 2 respostas nulas	3	2
Total	150	100

Dos profissionais inquiridos 79,3% referiu que nunca tinha indicado um produto com objetivo de efeito placebo e 20,7% que já o tinha feito. Das respostas afirmativas destacam-se algumas:

“Colírio para derrame ocular (não tem efeito terapêutico); Cosméticos, soro fisiológico; Depuralina; Encapsular lactose e prometer redução de ansiedade; Homeopáticos (coryzália para alergias); Antissépticos e analgésicos das vias urinárias; Maxilase; Na ansiedade; Para acalmar o doente; Suplementos alimentares; Valdispert; Vitaminas; Suplementos alimentares; Fitoterapia”

Em relação à questão “O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo” as respostas obtidas apresentam-se na tabela 5.

Tabela 5 – Respostas à questão “O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo” em frequência absoluta e em percentagem

O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo:	Frequência (N)	Percentagem (%)
É um medicamento	16	10,7
É um placebo	0	0
É um medicamento sem efeito específico	4	2,7
É uma substância que vai ajudar	72	48
Não digo nada	7	4,7
Eu nunca indico efeitos placebo	62	41,3
Outros 1 resposta nula	1	0,7
Total	150	100

Na questão “A indicação de um tratamento com objetivo placebo é aceitável na seguinte situação” obtiveram-se as respostas representadas na tabela 6.

Tabela 6 – Respostas à questão “A indicação de um tratamento com objetivo placebo é aceitável na seguinte situação” em frequência absoluta e em percentagem

A indicação de um tratamento com objetivo placebo é aceitável na seguinte situação:	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Depois de esgotar todas as possibilidades de tratamento indicados.	37	24,7
Após um pedido "injustificado" de medicação.	61	40,7
Para acalmar o doente	74	49,3
Para controlar a dor	13	8,7
Como tratamento suplementar	39	26
Por queixas não específicas	42	28
Para ganhar tempo antes da próxima dose regular de medicação	21	14
Para o doente parar de reclamar	14	9,3
Em nenhuma situação	20	13,3
Outro "Ensaio clínico" "Quando o médico assim o entender" "Insistência em levar algo sem haver qualquer necessidade"	3	2
Total	150	100

Em relação aos efeitos placebo negativos, quando questionados "Acredita que os efeitos placebo negativos (Nocebo) podem ser minimizados através da intervenção do farmacêutico", 54% concordou e 46% discordou. Quando se perguntou em que situações a intervenção do farmacêutico pode minimizar os efeitos placebo negativos, foram obtidas as seguintes respostas:

- A intervenção do farmacêutico é ainda muito importante para o utente e a sua opinião muito credível
- Aconselhamento terapêutico
- Alertando para a inadequada utilização do medicamento em causa
- Através da explicação da definição de medicamento placebo, acalmando, desta forma, o utente
- Correta informação, esclarecimento do utente
- Sempre que o profissional intervir a possibilidade de crenças erróneas
- Tentar gerir a toma do placebo e se a relação benefício/prejuízo for desfavorável desaconselhar a toma do placebo
- Explicando o que deveria estar a sentir com a medicação
- Ansiedade, pânico
- Apoio psicológico
- Em síndromes menores, alergias, ansiedade, chás
- Quando o paciente apresenta medo do tratamento (placebo)

- Prevenir a toma de antimicrobianos nas infeções respiratórias virais
- Quando a substância está a ser usada com a ideia errada do seu efeito terapêutico, por parte do utente

Nas últimas questões, “Eu acredito que os tratamentos placebo têm efeitos terapêuticos”, “Eu acredito que os meus colegas indicam tratamentos com efeito placebo aos doentes”, “O uso de tratamentos placebo é éticamente aceitável” e “O uso de placebos com a informação de tratamento placebo é aceitável” as respostas obtidas apresentam-se nas figuras 7, 8, 9 e 10, respetivamente.

Na figura 7, a evidência de uma posição neutra relativamente à eficácia dos tratamentos placebo mostra ser muito elevada com 69% dos inquiridos a escolherem a opção “por vezes”. Ainda assim, 12,7% dos profissionais de farmácia referem que nunca existem efeitos terapêuticos, mostrando uma posição de ceticismo em relação aos efeitos provenientes do contexto terapêutico.

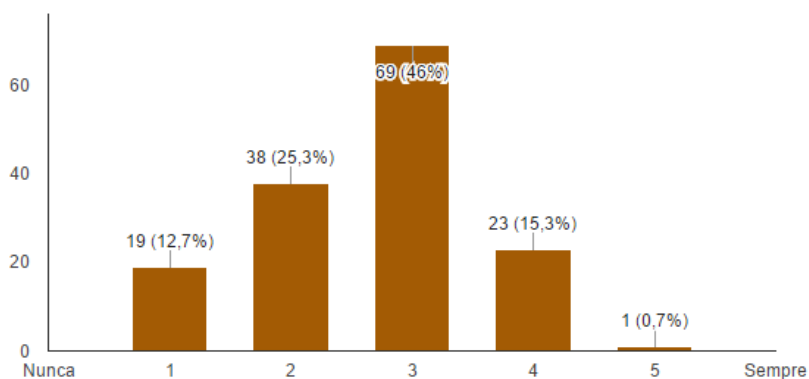


Figura 7 – Respostas à questão “Eu acredito que os tratamentos placebo têm efeitos terapêuticos”
1 – Nunca; 2 – Raramente; 3 – Por vezes; 4 – Frequentemente; 5 - Sempre

A figura 8 reflete a posição dos profissionais na indicação de tratamentos sujeitos a efeito placebo. Com esta questão seria de esperar que fossem postas de parte as crenças pessoais e que caso existisse uma propensão pessoal para indicar estes tratamentos esta fosse mais expressiva nesta questão, comparativamente à questão anterior.

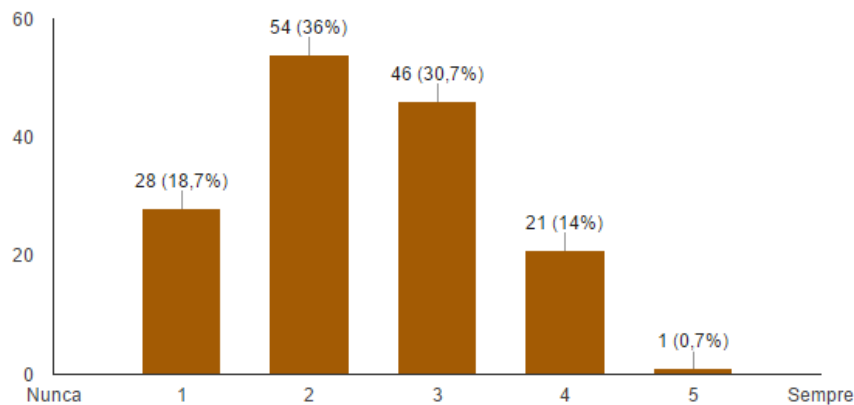


Figura 8 – Respostas à questão “Eu acredito que os meus colegas indicam tratamentos com efeito placebo aos doentes” 1 – Nunca; 2 – Raramente; 3 – Por vezes; 4 – Frequentemente; 5 - Sempre

As questões éticas parecem não apresentar uma importância muito elevada no aconselhamento destes tratamentos, visto que apenas cerca de um terço (31,3%) considera que estes são nunca ou raramente aceitáveis.

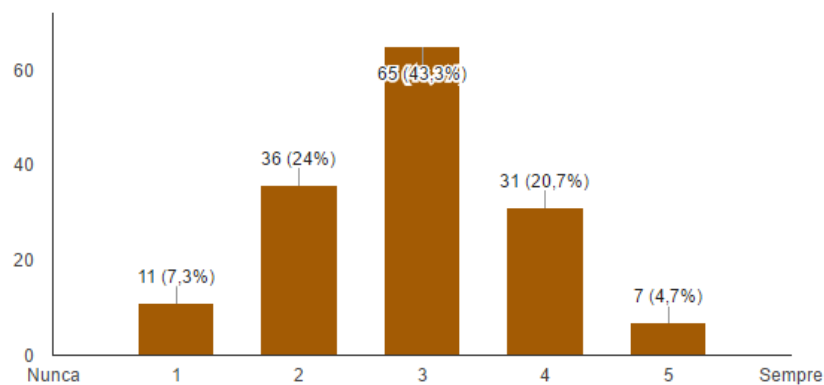


Figura 9 – Respostas à questão “O uso de tratamentos placebo é éticamente aceitável” 1 – Nunca; 2 – Raramente; 3 – Por vezes; 4 – Frequentemente; 5 - Sempre

O uso de placebos com a sua indicação informada parece obter um leque de respostas mais homogêneo, podendo este estar associado à novidade que esta abordagem introduz. Esta pode estar relacionada com a falta de especificidade e

eficácia do tratamento, podendo refletir os 18,7% de profissionais que “nunca” indicariam este tipo de tratamentos.

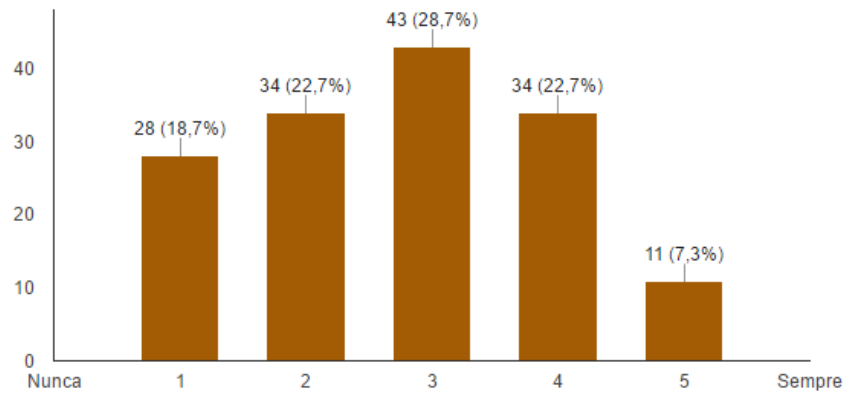


Figura 10 – Respostas à questão “O uso de placebos com a informação de tratamento placebo é aceitável” 1 – Nunca; 2 – Raramente; 3 – Por vezes; 4 – Frequentemente; 5 - Sempre

2.5 Discussão dos resultados

A metodologia utilizada neste estudo foi o questionário *online*. Esta tem algumas limitações, no que diz respeito aos resultados obtidos: a ausência de contacto pessoal com os profissionais de saúde pode resultar num menor aproveitamento dos questionários, pois após o seu preenchimento poderia ser possível obter mais informações relacionadas com a sua experiência profissional. A metodologia pode ter introduzido um viés em relação à homogeneidade de faixas etárias, uma vez que esta abordagem será propícia a faixas etárias mais jovens. Desta forma, a experiência e o contato com estes tratamentos pode estar condicionado pela baixa idade dos inquiridos. Outras limitações dizem respeito à ausência da apresentação de definições dentro dos conceitos de placebo puro e placebo impuro. Os trabalhos realizados na comunidade médica e na comunidade de enfermagem apresentam quase sempre esta distinção. (40). A ausência de outras definições tentou evitar o viés de sugestão.

Na procura da definição de efeito placebo, as respostas mais frequentemente assinaladas foram: “Uma intervenção sem qualquer *efeito específico* sobre a condição tratada, mas com um possível *efeito inespecífico*” (33,3%), “Uma intervenção que não se espera que tenha um efeito fisiológico por meio de um mecanismo conhecido” (31,3%) e “Uma intervenção que é inerte ou inócua” (21,3%). Num estudo realizado em Chicago, na comunidade médica, com as mesmas opções de resposta encontraram-se os seguintes resultados: 37%, 51% e 28% respetivamente, sendo que ao contrário do presente estudo este permitia a escolha de várias opções. (179)

Em relação aos conhecimentos sobre o tema existem alguns pontos que podem ser importantes. A resposta mais frequente à questão “Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo”, 96,7% dos inquiridos considera que o efeito placebo se deve a mecanismos psicológicos. Este valor está de acordo com os valores encontrados num inquérito com médicos de Chicago, onde se verificou 92% de respostas positivas nesta questão (179), enquanto num inquérito alemão se verificou 79%. (202) No entanto, todos os outros mecanismos que se enquadram no

contexto da doença são também importantes e devem fazer parte dos conhecimentos relacionados com o efeito placebo. (204)

Dos fatores que podem influenciar os resultados da terapêutica, as crenças foram o mais indicado, com 74% de respostas afirmativas. Isto pode indicar que existe um grande cuidado no que diz respeito ao que o utente acredita, levando assim ao estabelecimento das relações de confiança entre este e o profissional de farmácia. No entanto, todos os outros fatores obtiveram valores superiores a 40%, o que pode indicar que existe uma preocupação em relação a fatores como o contacto que possa ter existido com medicinas complementares (41,3%). Numa outra resposta, foi também indicado que “sempre a mesma marca de genérico” pode ser importante para o utente, na medida em que a escolha parece ser um fator importante para a adesão à terapêutica. (205), Esta insistência verifica-se no dia-a-dia quando existem atendimentos nos quais o utente parece não acreditar no tratamento caso este não corresponda à expectativa criada sobre aquela marca específica.

Já em relação aos tratamentos placebo, na questão “Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo” foram obtidos resultados que podem ser interessantes no contexto da Saúde Pública. Apenas 22% dos inquiridos acredita que existe influência de efeitos placebo em antibióticos para infeções virais. Não sendo possível comparar os dados com a comunidade farmacêutica, salienta-se o facto de que 33% dos médicos prescreveu antibióticos para situações onde a sua eficácia clínica não está comprovada. (179) Apesar de uma parte destes profissionais poder prescrevê-los numa perspetiva preventiva, existirá outra parte que não o fará. Assim, esta indicação inapropriada pode resultar em efeitos negativos para os doentes (199,206).

Na mesma questão, os comprimidos placebo obtiveram 64,7% de respostas, sendo que nos casos em que apenas foi selecionada esta opção, pode-se inferir que não existe uma crença que os outros tratamentos exerçam qualquer efeito placebo. No entanto o conceito de placebo puro pode ser referido também neste caso, no entanto a sua utilização parece ser cada vez menor e menos aceite dada a possibilidade de utilizar um placebo impuro, que pode ter um maior racional de justificação por ter algum efeito farmacológico, mesmo que inespecífico. Isto pode

acontecer devido à informação positiva que acompanha o medicamento, na medida em que a rotulagem como produto mais caro parece acrescentar eficácia no tratamento. No caso específico de redução da dor, o preço conseguiu influenciar os níveis de redução de dor. (50)

Nesta mesma questão, pode-se também referir que os homeopáticos obtiveram 53,3% de respostas afirmativas, confirmando-se o debate sobre a sua eficácia e os seus mecanismos. Estes aproximam-se de uma abordagem *top-down* e não consegue ser explicado pelos métodos científicos atuais. Para além disso, a homeopatia poderá atuar por mecanismos inespecíficos algo fortes devido à crença no tratamento e à aprendizagem social que existirá à volta do tema. (194)

Ainda na mesma questão, como opção de resposta livre, foi indicada a resposta “ansiolíticos”. Apesar de existirem mecanismos conhecidos para estes, existe a possibilidade de atribuir uma boa parte da sua atuação ao efeito placebo devido ao tipo de condição em que a ansiedade se classifica. Esta suscetibilidade está relacionada com a colecistocina e a diminuição dos seus níveis são importantes para evitar efeitos nocebo, sendo importante a contribuição do profissional de farmácia para a sua redução. (76,80)

Quanto à questão de ter indicado tratamentos com efeito placebo, 79,3% respondeu que nunca indicou um tratamento com efeito placebo. Este valor pode estar associado à ideia de decepção que envolve o termo placebo e à ausência de uma definição precisa, visto que no contexto médico as indicações de tratamentos de modo a tirar proveito dos efeitos inespecíficos é mais bem aceite. (207)

Relativamente aos inquiridos que afirmaram já ter indicado tratamento com efeito placebo (20,7%), salientam-se os seguintes produtos: “homeopatia”, “vitaminas” e “valdispert” pela sua frequência. Estas respostas estão de acordo com as categorias apresentadas em estudos realizados no âmbito da classe médica, sendo que apresentam percentagens variadas em função dos métodos utilizados no estudo. (179,203)

No entanto, uma resposta mostrou uma abordagem que pode levantar questões éticas: “encapsular lactose e prometer redução de ansiedade”. Este tipo de abordagens com placebos puros é cada vez menos frequente, visto que as farmácias já não manufacturam tantos medicamentos como há alguns anos atrás, (199)

Na questão “O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo” é importante referir que nenhum inquirido assinalou “É um placebo”. Isto pode indicar que a vertente de placebo informado ainda está longe de ser aplicada e pode ser necessária uma mudança mais drástica a nível da compreensão deste efeito para que seja possível utilizá-lo da melhor forma possível. (168)

Na mesma questão, 41,3% diz que “nunca indica tratamentos placebo”. A diminuição da percentagem de respostas negativas em relação à pergunta anterior pode estar relacionada com a introdução da possibilidade de indicação, com a palavra “diria”. Apesar de numa perspetiva diferente, num estudo Suíço, apenas 28% dos médicos disseram nunca indicar efeitos placebo. Estes valores parecem ser menores aquando da compreensão do significado de tratamento com efeito placebo. Estes estão ainda sujeitos a viés de memória, especialmente em profissionais com muitos anos de prática. (201)

Ainda na mesma questão, 48% indicam/indicariam como “Uma substância que pode ajudar” e ainda 10,7% como “Um medicamento”, apelando sobretudo ao princípio da beneficência, na medida em que acreditam que é o melhor para aquele utente naquele momento. Esta tendência mostrou ser semelhante com 34% de respostas “pode ajudar” e 19% “um medicamento” noutra estudo Suíço. (207)

Em relação aos motivos ou às circunstâncias do uso de tais tratamentos não existem consensos. Os motivos mais frequentes foram para “acalmar o doente” com 49,3% de respostas, “após um pedido “injustificado” de medicação” com 40,7% de respostas e por “queixas não específicas” com 28%. No caso do estudo de Chicago, foram obtidos 18%, 15% e 13%, respetivamente. (179) Já o estudo num hospital de Jerusalém, apesar de mais pequeno que os restantes, mostrou que a razão mais relevante para a sua indicação seria “após um pedido “injustificado” de medicação” com 48% de respostas positivas. (200)

Noutra perspetiva, o uso de placebos quando existe a suspeita de dor fictícia parece ser aceitável por 48% dos profissionais de saúde, quer usem placebo regularmente ou não. (208) Por outro lado, 70% dos médicos acredita ainda que é importante seguir com o desejo do doente e evitar conflitos,(209) como acontece na prática diária da farmácia comunitária.

Quando se perguntou se a intervenção do farmacêutico pode minimizar os efeitos negativos, 46% dos inquiridos respondeu que não. Este valor pode ser um indicador da falta de atribuição de importância do trabalho do farmacêutico e à contextualização dos efeitos negativos fora do domínio farmacológico e portanto fora do alcance da nossa intervenção. (210) Os inquiridos que consideraram que a intervenção do farmacêutico poderia minimizar os efeitos placebo negativos (54%) atribuíram maior importância à intervenção do farmacêutico na gestão da medicação, dos aconselhamentos prestados e da gestão dos fatores psicológicos do doente, como a ansiedade e as crenças que são depositadas no tratamento.

Em relação ao último bloco de perguntas, estas mostraram ser importantes na perceção de alguns conceitos. Em relação à questão dos tratamentos placebo possuírem efeitos terapêuticos, cerca de 50% dos inquiridos considerou que os medicamentos placebo por vezes têm efeito terapêutico, mas 38% assinalou “nunca” ou “raramente”. Estes resultados podem indicar uma falta de conhecimento sobre os mecanismos por detrás do efeito placebo e algum receio em indicar tratamentos que não sejam eficazes. A utilização de placebos mostra-se generalizada em vários estudos com a classe médica, não sendo possível traduzir estes resultados na comunidade farmacêutica. (202,207)

Quando questionados se os colegas indicam tratamentos com efeito placebo, mais de 50% dos inquiridos assinalou “nunca” ou “raramente”. Estas respostas podem indicar mais uma vez que existe um desconhecimento dos conceitos relacionados com o efeito placebo assim como uma conotação negativa associada a estes. (17)

“O uso de tratamentos placebo é eticamente aceitável”, obteve respostas que indicam heterogeneidade de opiniões e questões éticas que podem ser discutidas sobre o assunto. No entanto, num outro estudo, realizado nos Estados Unidos da América, a maior parte dos inquiridos acredita que a utilização de tratamentos placebo é uma atitude ética, pelo menos em algumas circunstâncias. (199)

Na última questão, o uso de placebos com a informação de tratamento placebo (placebo informado), caracteriza-se por uma dispersão de resultados bastante homogênea. Este conceito é também complicado e seria necessário

perceber as limitações éticas que se encontram por detrás deste tipo de tratamentos.
(167)

Os objetivos do questionário consistiam em avaliar os conhecimentos sobre o tema efeito placebo e procurar a existência de tratamentos placebo nas farmácias. Estes foram alcançados apesar da existência de uma opinião muito heterogénea dentro da comunidade profissional de farmácia em Portugal.

2.5 Conclusão

O efeito placebo é um fenómeno psicobiológico que tem sido estudado mais exaustivamente nos últimos 30 anos. Através destes estudos foi possível compreender a diversidade de mecanismos que estão associados a todo o contexto de doença onde é possível obter efeitos placebo e respostas dentro deste contexto.

No entanto existem algumas dificuldades associadas a este tema. Em primeiro lugar, existem vários tipos de efeito placebo e cada efeito depende de variados fatores que são independentes entre si. Em segundo lugar, a variabilidade interindividual é um fator que complica ainda mais o seu estudo. Para além das questões genéticas, sociais e psicológicas intrínsecas do indivíduo, o efeito placebo não é temporalmente estático, alterando-se com a situação presente no momento da observação. Por fim, as questões éticas são grandes em número e em importância, tornando a investigação deste efeito mais controversa assim como a sua utilização clínica, mesmo em casos onde exista evidência científica que comprove a sua utilização.

O farmacêutico surge como um profissional de saúde que tem um papel muito importante na gestão das terapêuticas dos seus utentes. A compreensão destes mecanismos pode ser importante no auxílio desta mesma gestão, procurando sempre oferecer as melhores opções possíveis. Por outro lado, ao aumentar o nosso arsenal terapêutico com tratamentos placebo consegue-se aumentar as opções que podemos oferecer aos utentes, respeitando sempre a autonomia dos mesmos. No entanto, as intervenções placebo não parecem seguir um padrão específico, nem numa perspetiva cultural. Não há também razões específicas para a sua utilização.

Este estudo pode ser um ponto de partida para outros estudos que envolvam os profissionais de farmácia, as farmácias e todos os aspetos que possam ser englobados na categoria de efeito placebo. Estes podem ter uma importância elevada no futuro, na medida em que podem ser fatores que permitam melhorar a terapêutica de muitos utentes e que possam estar disponíveis aos profissionais de saúde como ferramentas que sejam úteis na promoção e manutenção da saúde pública.

3. Bibliografia

1. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:565–90.
2. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156(734):198–210.
3. Macedo A, Farrar M, Barros JE. Placebo effect and placebos: What are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(4):337–42.
4. Moerman DE. *Meaning, Medicine, and the “ Placebo Effect .”* Cambridge University Press. 2002. 11 p.
5. Levine JD, Gordon NC, Bornstein JC, Fields HL. Role of pain in placebo analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(7):3528–31.
6. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature.* 1983 Nov 17;306(5940):264–5.
7. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci.* 1999;19(1):484–94.
8. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient’s brain. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(1):339–54.
9. Colloca L, Sigauco M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain.* 2008;136(1–2):211–8.
10. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain.* 2006;124(1–2):126–33.
11. Linde K, Niemann K, Meissner K. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the cochrane review on placebo effects. *Forsch Komplementarmed.* 2010;17(5):259–64.
12. Johnson AG. Surgery as a placebo. *Lancet.* 1994;344(8930):1140–2.
13. Moseley B, O’Malley K, J. Petersen N, J. Menke T, A. Brody B, Kuykendall HD, et al. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2002;347(2).
14. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza ART, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ.* 2006;332(7538):391–7.
15. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *Jama.* 2002;287(5):622.
16. Lang E V., Hatsiopoulou O, Koch T, Berbaum K, Lutgendorf S, Kettenmann E, et al. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain.* 2005;114(1–2):303–9.

17. Bishop FL, Jacobson EE, Shaw JR, Kaptchuk TJ. Social Science & Medicine Scientific tools , fake treatments , or triggers for psychological healing : How clinical trial participants conceptualise placebos. 2012;1-8.
18. Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(12):2285-99.
19. OECD. Pharmaceutical consumption. *Health Affairs*. 2012;(2014):88-9.
20. Marques-Teixeira J. Efeito placebo. *Int J Psychiatry Clin Prat*. 2006;6,7.
21. Leuchter F a, Cook A I, Witte A E, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed patients during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*. 2002;159(January):122-9.
22. Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L, Amanzio M, Price DD, Jensen TS, et al. The magnitude of nocebo effects in pain: A meta-analysis. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2014;155(8):1426-34.
23. Bartels DJP, Laarhoven AIM Van, Kerkhof PCM Van De, Evers AWM. Placebo and nocebo effects on itch : effects , mechanisms , and predictors. 2015;
24. Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe Y-S, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [11C] raclopride PET study. *Mov Disord*. 2008;23(2):207-11.
25. Beedie CJ, Foad AJ. The placebo effect in sports performance: a brief review. *Sports Med*. 2009;39(4):313-29.
26. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov. Nature Publishing Group*; 2013;12(3):191-204.
27. Kaptchuk TJ. Effect of interpretive bias on research evidence. *BMJ Br Med J*. 2003;326(7404):1453-5.
28. Whitney P, Clinic P. Semantics of the placebo*. 1963;(1811).
29. Franklin B, Lavoisier A. The art of medicine Placebo controls , exorcisms , and the devil. *Lancet*. 2009;374(9697):1234-5.
30. WOLF S. Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects; the pharmacology of placebos. *J Clin Invest*. 1950;29(1):100-9.
31. Raicek JE, Stone BH, Kaptchuk TJ. Placebos in 19th century medicine: a quantitative analysis of the BMJ. *Bmj*. 2012;345(December):e8326.
32. Beecher HK. The Powerful Placebo. *JAMA*. 1955;
33. Kienle GS, Kiene H. The Powerful Placebo Effect : Fact or Fiction ? 1997;50(12):1311-8.
34. de Craen A. J, Kaptchuk TJ, Tijssen JG, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med*. 1999;92(10):511-5.

35. TEIXEIRA MZ. Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo - nocebo : evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico - paciente. :13-8.
36. Lee L, Frederick S, Ariely D. Try It, You' ll Like It. *Psychol Sci.* 2006;17(12):1054-9.
37. Blasi Z Di, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. 2001;357:757-62.
38. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo Interventions For All Clinical Conditions (Review) Placebo Interventions For All Clinical Conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):1-453.
39. Louhiala P, Puustinen H, Raimo H. Impure placebo is a useless concept. 2015;279-89.
40. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies. *BMC Med.* 2010;8:15.
41. Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, et al. Are Treatments More Effective than Placebos? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):1-8.
42. Walach H. The Efficacy Paradox in Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2001;7(3):213-8.
43. Balint M. The doctor, his patient, and the illness. *Lancet.* 1955;268(6866):683-8.
44. Herper M, Langreth R. The Nothing Cure. *Forbes.* 2010;185(5):24.
45. Irmak C, Block LG, Fitzsimons GJ. The Placebo Effect in Marketing: Sometimes You Just Have to Want It to Work. *J Mark Res.* 2005;42(4):406-9.
46. Testa M, Fillmore MT, Norris J, Abbey A, Curtin JJ, Leonard KE, et al. Understanding alcohol expectancy effects: Revisiting the placebo condition. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(2):339-48.
47. Chilvers C, Dewey M, Fielding K, Gretton V, Miller P, Palmer B, et al. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *BMJ.* 2001;322(7289):772-5.
48. Morris J. Choice of surgery for early breast cancer: pre- and postoperative levels of clinical anxiety and depression in patients and their husbands. 1987;74:1017-9.
49. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. 1981;282(MAy):1576-8.
50. Fischer JE. Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy. 2008;299(21):2513-4.
51. SOX JHC, MARGULIES I, SOX CH. Psychologically Mediated Effects of

- Diagnostic Tests. *Ann Intern Med.* 1981;95(6):680–5.
52. de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ.* 1996;313(7072):1624–6.
 53. Schapira K, McClelland H a, Griffiths NR, Newell DJ. Study on the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states. *Br Med J.* 1970;1(5707):446–9.
 54. Moerman DE. Explanatory mechanisms for placebo effects: Cultural influences and the meaning response. *Sci Placebo Towar an Interdiscip Res Agenda.* 2002;77–107.
 55. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther.* Elsevier Ltd; 2016;
 56. Di Blasi Z, Kleijnen J. Context Effects: Powerful Therapies or Methodological Bias? *Eval Health Prof.* 2003;26(2):166–79.
 57. Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6581):1200–2.
 58. Little P, Everitt H, Williamson I, Warner G, Moore M, Gould C, et al. Observational study of effect of patient centredness and positive approach on outcomes of general practice consultations. *BMJ.* 2001;323(7318):908–11.
 59. Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS. The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *J Clin Psychol.* 2005;61(7):835–54.
 60. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2010;375(9715):686–95.
 61. Bensing JM, Verheul W. The silent healer: The role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns.* 2010;80(3):293–9.
 62. HERRNSTEIN RJ, Pacheco-López G, Engler H, Niemi MB, Schedlowski M. Placebo effect in the rat. *Science.* 1962;138(5):677–8.
 63. Leblanc A, Colledge JA. “Feeling what Happens”: Full Correspondence and the Placebo Effect. 2014;35(3):167–84.
 64. Pacheco-López G, Riether C, Doenlen R, Engler H, Niemi M-B, Engler A, et al. Calcineurin inhibition in splenocytes induced by pavlovian conditioning. *FASEB J.* 2009;23(4):1161–7.
 65. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *The FASEB.* 2002;16(14):1869–73.
 66. Schedlowski M, Bösche K, Lückemann L, Engler H, Hadamitzky M. Teach the T cells: How learning can shape immunity. *J Neuroimmunol.* Elsevier; 2014 Oct 15;275(1–2):185–6.

67. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci.* 2004;7(6):587–8.
68. Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-Mediated Placebo Responses Boost Pain Endurance and Physical Performance: Is It Doping in Sport Competitions? *J Neurosci.* 2007;27(44):11934–9.
69. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain.* 2010;151(2):430–9.
70. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V. Conditioned Pharmacotherapeutic Effects: A Preliminary Study. 2011;4(164):192–7.
71. Torregrossa MM, Taylor JR. Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. 2011;4(164):659–72.
72. Olness K, Ader R. Conditioning as an adjunct in the pharmacotherapy of lupus erythematosus. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP.* 1992. p. 124–5.
73. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain.* 2001;93(1):77–84.
74. Stewart-Williams S. The placebo puzzle: putting together the pieces. *Heal Psychol.* 2004;23(2):198–206.
75. Hyland ME. Using the placebo response in clinical practice. *Clin Med.* 2003;3(4):347–50.
76. Pascalis D. Expectations and anxiety as mediators of placebo effects in pain. 2005;115:225–6.
77. Naidoo A, Naidoo K, Yende-zuma N, Gengiah TN. Specifying the non-specific factors underlying opioid analgesia: Expectancy, attention, and affect. 2015;19(2):161–9.
78. 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.
79. Lidstone SC. Effects of Expectation on Placebo-Induced Dopamine Release in Parkinson Disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(8):857.
80. 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.
81. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics : a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001;90.
82. Geers AL, Weiland PE, Kosbab K, Landry SJ, Helfer SG. Goal activation, expectations, and the placebo effect. *J Pers Soc Psychol.* 2005;89(2):143–59.

83. Hyland ME, Whalley B, Geraghty AWA. Dispositional predictors of placebo responding: A motivational interpretation of flower essence and gratitude therapy. *J Psychosom Res.* 2007;62(3):331–40.
84. Dixon L. The Placebo Response and the Power of Unconscious Healing. *Psychiatr Serv.* 2009;60:270–1.
85. Hunter P. A question of faith. Exploiting the placebo effect depends on both the susceptibility of the patient to suggestion and the ability of the doctor to instill trust. *EMBO Rep.* 2007;8(2):125–8.
86. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1572):1859–69.
87. Symon A, Williams B, Adelasoye QA, Cheyne H. Nocebo and the potential harm of “high risk” labelling: A scoping review. *J Adv Nurs.* 2015;71(7):1518–29.
88. Colloca L, Benedetti F, Porro CA. Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(4):371–80.
89. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science.* 2004;303(5661):1162–7.
90. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron.* 2009;63(4):533–43.
91. Price DD, Craggs J, Nicholas Verne G, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain.* 2007;127(1–2):63–72.
92. Atlas LY, Wager TD. A Meta-analysis of Brain Mechanisms of Placebo Analgesia : Consistent Findings and Unanswered Questions. 2014.
93. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer’s disease makes analgesic therapies less effective. *Pain.* 2006;121(1–2):133–44.
94. Lorenz J, Hauck M, Paur RC, Nakamura Y, Zimmermann R, Bromm B, et al. Cortical correlates of false expectations during pain intensity judgments - A possible manifestation of placebo/nocebo cognitions. *Brain Behav Immun.* 2005;19(4):283–95.
95. Colloca L. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. 2013;16(3):387–93.
96. Laux-Biehlmann A, Mouheiche J, Vérièpe J, Goumon Y. Endogenous morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives. *Neuroscience.* 2013;233:95–117.
97. Petrovic P. Placebo and Opioid Analgesia--Imaging a Shared Neuronal Network. *J Comp Neurol Annu Rev Neurosci Sci Nat Cereb Cortex J Neurosci.*

- 2002;338(7):1737–295.
98. Zubieta J-K, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7754–62.
 99. Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(26):11056–61.
 100. Pollo, Vighetti, Rainero, Benedetti A. Placebo analgesia and the heart. *Brain Dev*. 2003;25(4):291–3.
 101. Benedetti F. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci*. 1999;11(2):625–31.
 102. Sauro MD, Greenberg RP. Endogenous opiates and the placebo effect A meta-analytic review. 2005;58:115–20.
 103. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. 2013;65(2):220–31.
 104. de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl a J, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science (80-)*. 2001;293(5532):1164.
 105. Schmidt L, Braun EK, Wager TD, Shohamy D. Mind matters: placebo enhances reward learning in Parkinson's disease. *Nat Neurosci*. Nature Publishing Group; 2014;17(12):1793–7.
 106. Jarcho JM, Feier NA, Labus JS, Naliboff B, Smith SR, Hong JY, et al. Placebo analgesia: Self-report measures and preliminary evidence of cortical dopamine release associated with placebo response. *NeuroImage Clin*. The Authors; 2016;10:107–14.
 107. Darragh M, Vanderboor T, Booth RJ, Iii JJS, Consedine NS, Sollers JJ, et al. Placebo “serotonin” increases heart rate variability in recovery from psychosocial stress. *Physiol Behav*. Elsevier Inc.; 2015;145:45–9.
 108. Enck P, Klosterhalfen S. The story of O - Is oxytocin the mediator of the placebo response? *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(4):347–50.
 109. Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: A randomized study. *Jama*. 2013;310(16):1733–5.
 110. Colloca L, Pine DS, Ernst M, Miller FG, Grillon C. Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial. *Biol Psychiatry*. Elsevier; 2016;79(10):794–802.
 111. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*. 2008;322(5903):900–4.
 112. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17(10):1228–30.
 113. Metrik J, Kahler CW, Reynolds B, Mc Geary JE, Monti PM, Haney M, et al. Balanced placebo design with marijuana: Pharmacological and expectancy

- effects on impulsivity and risk taking. *Psychopharmacology* (Berl). 2012;223(4):489–99.
114. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147(2):260–71.
 115. Evans D. Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Med Hypotheses*. 2005;64(1):1–7.
 116. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, Wayne PM, Lasagna LC, Epstein IO, et al. Do “placebo responders” exist? *Contemp Clin Trials*. 2008;29(4):587–95.
 117. Caspi O, Bootzin RR. Evaluating how placebos produce change. Logical and causal traps and understanding cognitive explanatory mechanisms. *Eval Health Prof*. 2002;25(4):436–64.
 118. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med*. Elsevier Ltd; 2015;21:285–94.
 119. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. NEUROSCIENCE FOREFRONT REVIEW THE PLACEBO EFFECT : FROM CONCEPTS TO GENES. *Neuroscience*. IBRO; 2015;307:171–90.
 120. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Ziogas DC, Douaiher J, Jensen KB, et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met Polymorphism Predicts Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. 2012;7(10):1–6.
 121. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook I a, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):372–7.
 122. Bhatena A, Wang Y, Kraft JB, Idler KB, Abel SJ, Holley-Shanks RR, et al. Association of dopamine-related genetic loci to dopamine D3 receptor antagonist ABT-925 clinical response. *Transl Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2013;3(4):e245.
 123. Albert J. Arias, , Joel Gelernter RG, Elizabeth Ralevski and ILP. Pharmacogenetics of Naltrexone And Disulfiram in Alcohol Dependent, Dually Diagnosed Veterans. 2015;6(2):356–72.
 124. Pecina M, Martinez-Jauand M, Love T, Heffernan J, Montoya P, Hodgkinson C, et al. Valence-Specific Effects of BDNF Val66Met Polymorphism on Dopaminergic Stress and Reward Processing in Humans. *J Neurosci*. 2014;34(17):5874–81.
 125. Pecina M, Martinez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. *Mol Psychiatry*. 2014;19(3):385–91.
 126. Peciña M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta J-K. Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures. *Neuropsychopharmacology*. 2014;1:1–9.

127. Tiwari AK, Zai CC, Sajeev G, Arenovich T, Müller DJ, Kennedy JL. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(4):771–81.
128. Furmark T, Appel L, Henningsson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, et al. A Link between Serotonin-Related Gene Polymorphisms, Amygdala Activity, and Placebo-Induced Relief from Social Anxiety. *J Neurosci.* 2008;28(49):13066–74.
129. Kogan a., Saslow LR, Impett E a., Oveis C, Keltner D, Rodrigues Saturn S. Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(48):19189–92.
130. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet.* 2012;13(2):135–45.
131. Rakvag TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain.* 2008;4:64.
132. Lee S, Walker JR, Jakul L, Sexton K. Does elimination of placebo responders in a placebo run-in increase the treatment effect in randomized clinical trials? A meta-analytic evaluation. *Depress Anxiety.* 2004;19(1):10–9.
133. Moerman DE. Cultural Variations in the Placebo Effect : Ulcers , Anxiety , and Blood Pressure Published by : Wiley on behalf of the American Anthropological Association Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/649462> Cultural Variations in the Placebo Effect : Ulcers. 2016;14(1):51–72.
134. Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron.* 2007;55(3):377–91.
135. Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain. International Association for the Study of Pain;* 2009;145(1–2):36–44.
136. Hauser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, Reinecke H, Tolle T. Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy - Magnitude and patient-related predictors. *Pain.* 2011;152(8):1709–17.
137. McRae C, Cherin E, Yamazaki TG, Diem G, Vo AH, Russell D, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(4):412–20.
138. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology.* 2000;54(3):710–4.
139. Publication E. Evidence of interferon -1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS Study. *Neurology.* 1999;53(4):679–679.
140. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I.

- Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55(2):236–42.
141. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R. Placebo Response in Studies of Major Depression. *J Am Med Assoc*. 2015;287(14):1840–7.
142. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treat*. 1998;1(2):1–16.
143. Macedo A, Banos JE, Farre M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: A meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008;12(1):68–75.
144. Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Couyoumdjian A, Petrillo G, et al. Can an inert sleeping pill affect sleep? Effects on polysomnographic, behavioral and subjective measures. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(4):761–70.
145. Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The Placebo Response in the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2005;67(2):301–13.
146. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: A meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain*. 2008;131(4):902–17.
147. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, Ph D, et al. The Functional Neuroanatomy of the Placebo Effect. 2002;(May):728–37.
148. Oken BS, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama S, Haas M, Peters D. Expectancy effect: Impact of pill administration on cognitive performance in healthy seniors. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(April 2013):7–17.
149. Meissner K. Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res. Elsevier Inc.*; 2009;66(5):391–8.
150. 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.
151. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1257–69.
152. Garud S, Brown A, Cheifetz A, Levitan EB, Kelly CP. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):875–91.
153. Wechsler ME, Kelley JM, Ph D, Boyd IOE, Dutille S, Marigowda G, et al. Intervention in Asthma. *English J*. 2012;365(2):119–26.
154. Isenberg S a, Lehrer PM, Hochron S. The effects of suggestion and emotional arousal on pulmonary function in asthma: a review and a hypothesis regarding vagal mediation. *Psychosom Med*. 1992;54(2):192–216.
155. Meissner K, Ziep D. Organ-specificity of placebo effects on blood pressure. *Auton Neurosci. Elsevier B.V.*; 2011;164(1–2):62–6.

156. Ronel J, Mehilli J, Ladwig K-H, Blättler H, Oversohl N, Byrne R a, et al. Effects of verbal suggestion on coronary arteries: Results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography. *Am Heart J*. Mosby, Inc.; 2011;162(3):507–11.
157. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing In Cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*. 1999;83(6):903–7.
158. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: The dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;351(9117):1722–5.
159. Koszycki D, Raab K, Aldosary F, Bradwejn J. A multifaith spiritually based intervention for generalized anxiety disorder: A pilot randomized trial. *J Clin Psychol*. 2010;66(4):430–41.
160. Fanelli D, Costas R, Larivière V. Misconduct Policies, Academic Culture and Career Stage, Not Gender or Pressures to Publish, Affect Scientific Integrity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127556.
161. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):0696–701.
162. Kenny DA. A quasi-experimental approach to assessing treatment effects in the nonequivalent control group design. *Psychol Bull*. 1975;82(3):345.
163. Hróbjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(11):1223–9.
164. Lotshaw SC, Bradley JR, Brooks LR. Illustrating caffeine’s pharmacological and expectancy effects utilizing a balanced placebo design. *J Drug Educ*. 1996;26(1):13–24.
165. Kam-hansen S, Kam-hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, et al. Altered Placebo and Drug Labeling Changes the Outcome of Episodic Migraine Attacks. 2014;5.
166. Schenk LA, Sprenger C, Geuter S, Büchel C. Expectation requires treatment to boost pain relief: An fMRI study. *Pain*. 2014;155(1):150–7.
167. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2010;5(12).
168. Marchant J. Honest fakery. *Nature*. 2016;535(14 July):S14–5.
169. Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, Lipkin S, Fava M. Open-label placebo for major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2012;81(5):312–4.
170. Fava M. Implications of a Biosignature Study of the Placebo Response in Major Depressive Disorder. 2015;1–2.
171. Peciña M, Bohnert ASB, Sikora M, Avery ET, Langenecker SA, Mickey BJ, et al. Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant

- Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression. *JAMA psychiatry*. 2015;72(11):1087–94.
172. Barnhill A. What it takes to defend deceptive placebo use. *Kennedy Inst Ethics J*. 2011;21(3):219–50.
 173. Pugh J. Ravines and Sugar Pills: Defending Deceptive Placebo Use. *J Med Philos*. 2015;40(1):83–101.
 174. Wells RE, Kaptchuk TJ. To Tell the Truth, the Whole Truth, May Do Patients Harm: The Problem of the Nocebo Effect for Informed Consent. *Am J Bioeth*. 2013;12(3):22–9.
 175. Santa H De, Centro M, Lisboa H. Resposta Nocebo ou Efeito placebo negativo . O Consentimento Informado Contextualizado. 37:221–5.
 176. Miller FG, Kaptchuk TJ. Deception of subjects in neuroscience: an ethical analysis. *J Neurosci*. 2008;28(19):4841–3.
 177. Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics*. 2004;30(6):551–4.
 178. Lau JTF, Mao J, Woo J. Ethical issues related to the use of placebo in clinical trials. *Hong Kong Med J Xianggang yi xue za zhi Hong Kong Acad Med*. 2003;9(3):192–8.
 179. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med*. 2008;23(1):7–10.
 180. Farmacêuticos O dos. VALOR SOCIAL E ECONÓMICO EM SAÚDE PÚBLICA DOS FARMACÊUTICOS NAS FARMÁCIAS.
 181. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC). Estudo do Sector das Farmácias em Portugal.
 182. Link C. Mind-Set Matters: Exercise and the Placebo Effect. 2016;
 183. Stothart CR, Simons DJ, Boot WR, Kramer AF. Is the Effect of Aerobic Exercise on Cognition a Placebo Effect ? 2014;9(10):1–7.
 184. Broelz EK, Enck P, Niess AM, Schneeweiß P, Weimer K. Using the Placebo Effect to Isolate Control Mechanisms of Athletic Performance : A Research Protocol. *Sport Exerc Med*. 2015;1(2):54–63.
 185. Kreuter MW. How Does Physician Advice Influence Patient Behavior?: Evidence for a Priming Effect. *Arch Fam Med*. 2000;9(5):426–33.
 186. Radel R, Sarrazin P, Pelletier L. Evidence of subliminally primed motivational orientations: the effects of unconscious motivational processes on the performance of a new motor task. *J Sport Exerc Psychol*. 2009;31(5):657–74.
 187. Hyland T. Mindfulness and the therapeutic function of education. *J Philos Educ*. 2009;43(1):119–31.
 188. Teixeira DS. *Medicina del Deporte*. 2013;6(1):38–45.

189. Feinle-Bisset C, Meier B, Fried M, Beglinger C. Role of cognitive factors in symptom induction following high and low fat meals in patients with functional dyspepsia. *Gut*. 2003;52(10):1414–8.
190. Crum AJ, Corbin WR, Brownell KD, Salovey P. Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health Psychol*. 2011;30(4):424-429-431.
191. Tippens KM. Expectancy, self-efficacy, and placebo effect of a sham supplement for weight loss in obese subjects. 2011;4(164):1–18.
192. Chambliss CA, Murray EJ. Efficacy attribution, locus of control, and weight loss. *Cognit Ther Res*. 1979;3(4):349–53.
193. Torous J, Firth J. The digital placebo effect: Mobile mental health meets clinical psychiatry. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):100–2.
194. Teixeira MZ, Guedes CHFF, Barreto P V., Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy*. 2010;99(2):119–29.
195. Sox HC, Recovery A. *Annals of Internal Medicine Medicine and Public Issues Comparative Effectiveness Research : A Report From the Institute*. *Ann Intern Med*. 2009;151(June):203–5.
196. Buchbinder R, Jolley D. Effects of a media campaign on back beliefs is sustained 3 years after its cessation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(11):1323–30.
197. Lager G, Pataky Z, Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic diseases and obesity. *Patient Educ Couns*. 2010;79(3):283–6.
198. Boavida JM. Educação do doente terapêutico no tratamento da diabetes. *Rev Port Cardiol*. Elsevier; 2013;32:32–4.
199. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin F a, Miller FG. Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ*. 2008;337(oct23_2):a1938.
200. Nitzan U, Lichtenberg P. Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ*. 2004;329(7472):944–6.
201. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:144.
202. Meissner K, H??fner L, F??ssler M, Linde K. Widespread use of pure and impure placebo interventions by GPs in germany. *Fam Pract*. 2012;29(1):79–85.
203. Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FDR, et al. Placebo Use in the United Kingdom: Results from a National Survey of Primary Care Practitioners. *PLoS One*. 2013;8(3):1–6.
204. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. Placebo and Nocebo Effects : A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks Placebo and Nocebo Effects : A Complex Interplay Between

- Psychological Factors and Neurochemical Networks. 2015;9157(February 2016).
205. Shrank WH. The Implications of Choice. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3):2007–8.
 206. Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, Miller FG. Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. 2013;1–9.
 207. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract.* 2011;61(583):101–7.
 208. Berger JT. Placebo medication use in patient care: a survey of medical interns. *West J Med.* 1999;170(2):93–6.
 209. Norup M. the Use of Placebo Interventions in Medical Practice— a National Questionnaire Survey of Danish Clinicians. *Eval Heal Prof Norup / PLACEBO Interv Eval Heal Prof.* 2003;26(2):153–65.
 210. Cassidy CM. Social science theory and methods in the study of alternative and complementary medicine. *J Altern Complement Med.* 1995;2(1).

4. Anexos

Tratamentos placebo nas farmácias portuguesas

O presente estudo tem como objetivo avaliar a possível indicação de produtos com efeito placebo nas farmácias e conhecer a opinião dos profissionais de farmácia sobre este tema.

Este questionário é de autopreenchimento, de resposta voluntária, anónima e confidencial.

Obrigado por participar neste inquérito!

1. Género: M ___ F ___

2. Idade: ____

3. Localidade da farmácia:

4. Categoria profissional:

___ Farmacêutico

___ Técnico de farmácia

___ Outros: _____ 5. Número de anos de prática farmacêutica: ____

6. Qual a frase que melhor descreve a sua definição de uma intervenção placebo:

___ Uma intervenção sem qualquer "efeito específico" sobre a condição tratada, mas com um possível "efeito inespecífico".

___ Uma intervenção que é inerte ou inócua.

___ Uma intervenção que não se espera que tenha um efeito fisiológico por meio de um mecanismo conhecido.

___ Uma intervenção que não está cientificamente comprovada e/ou que não tem indicação para a condição a ser tratada

___ Uma intervenção relacionada com o contexto terapêutico onde o doente se insere

___ Outros:

7. Quais dos seguintes fatores podem explicar o efeito placebo? (pode seleccionar mais do que uma opção)

___ Fatores psicológicos

___ Bioquímicos

___ História natural da doença

___ Não sei

___ Outros:

8. Quais dos seguintes fatores acredita que podem influenciar os resultados da terapêutica do doente:

___ Crenças

___ Símbolos (por ex. bata branca)

___ Rituais (por ex: escrever na caixa)

___ Apoio psicológico

___ Contexto familiar

___ Contacto com medicinas complementares

___ Outros:

9. Em qual destes tratamentos acredita que exista influência de efeito placebo:

___ Antibióticos para infeções não bacterianas

___ Vitaminas

___ Suplementos à base de plantas

___ Comprimidos placebo

___ Dose sub-terapêutica de medicamentos

___ Homeopáticos

- Acupunctura
 Não acredito no efeito placebo
 Outros: _____

(pode assinalar mais do que uma opção)

10. Alguma vez indicou um produto com objetivo de efeito placebo: Sim _____ Não _____
Se sim qual/quais? _____

11. O que diria/diz a um doente antes de indicar um tratamento placebo:

- É um medicamento.
 É um placebo.
 É um medicamento sem efeito específico.
 É uma substância que pode ajudar.
 Não digo nada.
 Eu nunca indico tratamentos placebo
 Outros: _____

(pode assinalar mais do que uma opção)

12. A indicação de um tratamento com objetivo placebo é aceitável na seguinte situação:

- Depois de esgotar todas as possibilidades de tratamento indicados
 Após um pedido "injustificado" de medicação
 Para acalmar o doente
 Para controlar a dor
 Como tratamento suplementar
 Por queixas não específicas
 Para ganhar tempo antes da próxima dose regular de medicação
 Para o doente parar de reclamar
 Em nenhuma situação
 Outros: _____

(pode assinalar mais do que uma opção)

13. Acredita que os efeitos placebo negativos (Nocebo) podem ser minimizados através da intervenção do farmacêutico?

Não Sim Em que situações? _____

14. Eu acredito que os tratamentos placebo têm efeitos terapêuticos.

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

15. Eu acredito que os meus colegas indicam tratamentos com efeito placebo aos doentes.

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

16. O uso de tratamentos placebo é éticamente aceitável.

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

17. O uso de placebos com a informação de tratamento placebo é aceitável.

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Muito obrigado!