



Compreendendo o Efeito Placebo *Understanding the Placebo Effect*

Elayne Vieira Dias¹
César Renato Sartori²

^{1*}Graduada em Odontologia; Pós
Doutoranda

²Graduado em Educação Física; Professor
Associado

^{1,2}Departamento de Biologia Estrutural e
Funcional; Instituto de Biologia
Universidade Estadual de Campinas,
UNICAMP

Recebido em: novembro de 2015

Aceito em: dezembro de 2015

Correspondência:

Rua Monteiro Lobato, 255
Cidade Universitária Zeferino Vaz
Barão Geraldo – Campinas – SP.
Cep:13083-862
Tel. +55 (19) 3521 6197
E-mail: elayne.vieira@gmail.com

RESUMO

Placebo é definido em termos farmacológicos como uma substância inerte, sem propriedades farmacológicas intrínsecas. No entanto, essa definição é superficial, visto que o placebo pode gerar efeitos terapêuticos que dependem de diversos fatores como palavras, rituais, símbolos e significados que acompanham seu uso. Assim, o efeito placebo não diz respeito apenas a uma substância, mas, envolve fatores cognitivos, genéticos e mecanismos de aprendizagem implícita e explícita. Nessa revisão nós abordamos os aspectos gerais do efeito placebo apoiados em diversos estudos com diferentes enfoques, visando uma melhor compreensão desse fenômeno que pode se somar ao tratamento ativo e otimizar os resultados na prática médica.

Palavras-chave: Placebo, Aprendizagem, Recompensa, Opióide

ABSTRACT

Placebo is pharmacologically defined as an inert substance, with no intrinsic pharmacological properties. However, this is a superficial definition, since placebo may trigger therapeutic effects and its effectiveness depends on various factors such as words, rituals, symbols and meanings following its use. Thus, placebo effect does not refer just to the substance, but it also involves cognitive and genetic factors and learning mechanisms. Here, we review general aspects of the placebo effect supported by several studies with different approaches, to better understand this phenomenon which may contribute to active treatment as well as optimize the results in the clinical practice.

Keywords: Placebo, Learning, Reward, Opioid.

INTRODUÇÃO

Placebo, em termos farmacológicos, é definido como uma substância inerte, ou seja, uma substância sem qualquer propriedade farmacológica intrínseca.¹ Em testes clínicos, o placebo é rotineiramente utilizado como um controle para avaliação da eficácia de novas drogas, sendo que essas devem apresentar um efeito superior ao efeito do placebo. O advento dos testes duplo-cegos tendo placebo como controle foi, sem dúvida, um passo crítico para o avanço científico da medicina. Até meados do século XX, o efeito placebo era considerado apenas uma variável incômoda a ser controlada nesses testes clínicos. Contudo, um estudo pioneiro² despertou o interesse científico pelo efeito placebo como um fenômeno em si. Beecher² analisou os dados de grupos placebo de vários estudos envolvendo diferentes condições clínicas, e verificou que esses grupos apresentaram uma melhora significativa dos sintomas. Essa pesquisa levou a um crescente interesse pelo efeito placebo e seus mecanismos, principalmente devido a implicações clínicas do seu uso nos testes para avaliação de novas drogas³ e na prática médica, uma vez que a resposta placebo pode modular os resultados do tratamento ativo.⁴⁻⁷

O efeito ou resposta placebo se refere a um resultado terapêutico decorrente da administração do placebo (substância inerte), sendo sua efetividade dependente de aprendizagem e fatores cognitivos que acompanham sua administração. A resposta placebo é consequência de uma interação geral entre o organismo e o ambiente.³ As alterações neurobiológicas envolvidas podem ser geradas por uma variedade de fenômenos mentais como: expectativa, recompensa, redução da ansiedade e podem ser moduladas por desejo, motivação e memória. Estudos de neuroimagem sugerem vias neurais e permitem identificar as

estruturas e neurotransmissores envolvidos no efeito placebo. Além disso, há estudos genéticos que começam a identificar as variantes relacionadas à responsividade ao tratamento placebo.⁸ Assim, os estudos ao longo das últimas décadas têm demonstrado os muitos mecanismos envolvidos no efeito placebo, que variam do condicionamento clássico à aprendizagem social, da genética aos traços de personalidade. Portanto, não há apenas um efeito placebo, mas vários, com o envolvimento de diferentes mecanismos em cada condição médica e intervenção terapêutica. Nessa revisão nós abordamos os aspectos gerais do efeito placebo apoiados em diversos estudos com diferentes enfoques, visando uma melhor compreensão desse fenômeno que pode se somar ao tratamento ativo e otimizar os resultados na prática médica.

DESENVOLVIMENTO EFEITO PLACEBO E OS MECANISMOS DE APRENDIZAGEM

O condicionamento clássico ou pavloviano tem sido a base para explicar a resposta placebo em termos de mecanismos de aprendizagem. No experimento clássico do fisiologista russo Ivan Pavlov, dois estímulos são associados: um estímulo incondicionado (comida) que elicia respostas incondicionadas particulares (salivação) e um estímulo considerado neutro para essas respostas (toque de um sino). Como resultado dessa associação ocorre o processo de condicionamento, pelo qual o estímulo neutro adquire propriedade de estímulo condicionado e passa a eliciar respostas similares àsquelas controladas pelo estímulo incondicionado.⁹ Ou seja, o toque de um sino, repetidamente associado à comida, leva à salivação quando apresentado sem a comida. Similarmente, um estímulo pode ser associado à eficácia de uma medicação e se tornar um estímulo

condicionado pela repetida associação ao estímulo incondicionado, a medicação ativa. Assim, o estímulo condicionado gera uma resposta condicionada semelhante àquela desencadeada pela medicação ativa. Um trabalho realizado por Ader e Cohen.¹⁰ exemplifica bem esse condicionamento farmacológico e o efeito placebo em animais. Os autores associaram a administração de uma solução de sacarina com a de um imunossupressor, a ciclofosfamida, em ratos. Eles observaram que a administração apenas da solução de sacarina, após o pareamento com a ciclofosfamida, levava os ratos à imunossupressão. Além disso, houve um efeito dose-dependente: os ratos que receberam duas doses de ciclofosfamida durante a fase de condicionamento apresentaram imunossupressão condicionada de magnitude maior que aqueles que receberam apenas uma dose, demonstrando que quanto maior o efeito do estímulo incondicionado, mais robusta a resposta condicionada.

Estudos realizados em animais foram parcialmente repetidos em pacientes que apresentavam distúrbios do sistema imune. Ader e colaboradores mostraram que um esquema de reforçamento farmacológico com imunossupressores associados a placebos realmente funcionava. Por exemplo, uma criança com lúpus eritematoso foi tratada com ciclofosfamida, cuja administração foi associada a uma bebida com sabor e aroma específicos.¹¹ A administração apenas da bebida em metade das sessões quimioterápicas mensais apresentou bons resultados clínicos. Em outro estudo, pacientes com esclerose múltipla receberam quatro tratamentos endovenosos com ciclofosfamida em associação com um xarope com sabor de anis. A contagem de leucócitos foi avaliada após a ingestão do xarope apenas, não mais pareado ao tratamento endovenoso, e oito dos dez pacientes mostraram redução nos níveis de leucócitos, um efeito que

mimetizou o efeito da ciclofosfamida.¹² Respostas placebo condicionadas têm sido mostradas em várias outras situações além daquelas envolvendo o sistema imune, como em casos de depressão, ansiedade, dor^{13,14} déficit de atenção e hiperatividade,¹⁴⁻¹⁶ psoríase¹⁷ e doença de Parkinson.¹⁸

A capacidade de um estímulo condicionado previamente associado a um estímulo incondicionado levar à resposta original explica parcialmente a resposta condicionada em humanos. Humanos aprendem a antecipar relações entre eventos de tal forma que eles podem representar seu próprio ambiente via sugestões verbais e observações. Portanto, enquanto pareamento e contiguidade são componentes determinantes, a aprendizagem depende ainda da informação que o estímulo condicionado fornece sobre o estímulo incondicionado e da percepção adquirida da relação entre eventos.¹⁹⁻²² Tanto os fatores relacionados à medicação administrada, como cor, sabor e forma do comprimido, quanto os aspectos relacionados ao contexto terapêutico, como seringas, aventais brancos, sala de tratamento ou o cheiro característico de hospital podem agir como estímulos condicionados, levando a um resultado terapêutico na ausência de um princípio ativo, apenas por terem sido pareados a ele no passado.²³⁻²⁶ Respostas placebo condicionadas podem apresentar uma interação com sugestões verbais. Por exemplo, Luparello e colaboradores²⁷ relataram aumento significativo na resistência das vias aéreas em aproximadamente metade dos pacientes asmáticos sob investigação que inalaram solução salina nebulizada apresentada como um alérgeno com propriedades irritantes. No entanto, quando a mesma substância foi inalada e apresentada como um fármaco com efeitos benéficos sobre a asma, os pacientes reverteram a obstrução das vias aéreas.

A aprendizagem observacional também contribui para a resposta placebo. Apenas a observação do efeito positivo em

outra pessoa é suficiente para gerar a mesma resposta analgésica. Colloca e Benedetti²⁸ demonstraram que a analgesia placebo pode ser produzida pela observação de outra pessoa que foi cuidadosamente treinada para simular uma experiência analgésica. As respostas placebo, induzidas pela observação, de maior magnitude foram relatadas pelos sujeitos que apresentavam um nível maior de empatia.

Um fator importante a ser considerado é a expectativa do paciente em relação ao resultado decorrente do tratamento proposto. As expectativas podem ser induzidas por sugestões verbais de resultados positivos, dicas contextuais, experiências individuais prévias e interações com a equipe cuidadora (médicos e enfermeiras). São influenciadas pelas emoções e constituem fatores centrais para a formação da resposta placebo.^{19,20} Um tipo particular de expectativa que tem sido relacionada ao efeito placebo é a expectativa de recompensa. As vias mesolímbica e mesocortical e a liberação de dopamina estão associadas ao prazer gerado em resposta a algumas funções vitais como, comer e beber, levando à repetição dessas funções para manutenção da vida. Tem sido sugerido que os placebos apresentam

propriedade de recompensa associada ao resultado benéfico induzido por eles. Ou seja, o benefício clínico esperado é uma forma de recompensa que gera o efeito placebo.²⁹ Apesar de a expectativa ser considerada um fenômeno consciente, existem dados mostrando que ela também pode operar de forma inconsciente.³⁰ Um estudo recente mostrou que indivíduos podem responder ao estímulo condicionado associado ao aumento ou à redução da dor mesmo quando o estímulo é apresentado abaixo do limiar de reconhecimento consciente.³¹ Ou seja, pistas inconscientemente percebidas levam a expectativas inconscientemente aprendidas. Devido à complexidade do efeito placebo determinada por uma variedade de mecanismos subjacentes a ele, uma integração, apesar de simplista, pode facilitar a compreensão do fenômeno. Esse conceito integrado foi recentemente proposto por Colloca e Miller¹⁹ e define o efeito placebo como uma resposta aprendida onde vários tipos de pistas que diferem em termos de suas naturezas – condicionada, verbal e social – geram expectativas que levam ao efeito placebo via sistema nervoso central (Figura 1).

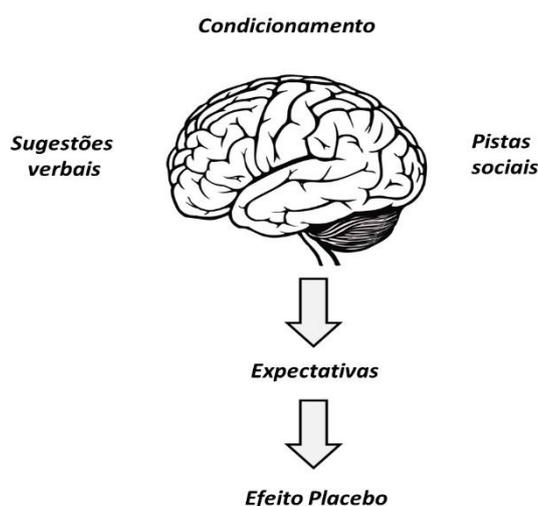


Figura 1 - O conceito integrado de Colloca e Miller. O efeito placebo é uma resposta aprendida em que diferentes tipos de pistas – verbal, condicionada e social – podem gerar expectativas que levam a alterações do comportamento e do resultado clínico via sistema nervoso central. Adaptado de Colloca e Miller.¹⁹

A maior parte dos estudos comportamentais sobre efeito placebo analisa a analgesia placebo. Considerando o que já foi descrito sobre efeito placebo, a analgesia placebo é a redução da experiência de dor de um indivíduo após a administração de uma substância inerte em associação com um ou mais eventos do ambiente que geram no indivíduo a expectativa de redução da dor. Os eventos mais comuns são as sugestões verbais de melhora, mas, a analgesia placebo também pode ser induzida por condicionamento farmacológico.^{32,33} Benedetti e colaboradores demonstraram que o condicionamento farmacológico com a morfina induziu uma robusta resposta analgésica quando a morfina foi substituída por um placebo.³³ O placebo sem o prévio pareamento com a morfina induziu um pequeno, mas, significativo aumento na tolerância à dor, o que indica menor efeito quando o placebo é dado pela primeira vez comparado com sua administração após o condicionamento farmacológico.³³ Também foi demonstrado que a administração de morfina por dois dias consecutivos produz uma resposta placebo substancial quando o placebo é administrado no terceiro dia.³⁴ É importante notar que diferentes esquemas de condicionamento farmacológico influenciaram os efeitos semelhantes ao efeito da morfina produzidos, e esses efeitos podem durar dias e semanas. Essas observações sugerem que o condicionamento farmacológico cria uma memória da resposta aprendida que pode ser re-evocada ao longo do tempo.

Tipicamente a analgesia placebo condicionada acompanhada de sugestões verbais apresenta maior magnitude e duração (até 4-7 dias) que aquela induzida apenas por sugestões verbais.^{19,25,35-38} A analgesia placebo é diretamente mediada por expectativas, portanto, maiores expectativas de analgesia estão associadas a maior analgesia placebo. Apesar das expectativas induzidas por sugestões verbais apresentarem um papel central na analgesia

placebo, é importante ter em mente que elas não atuam em todos os casos de efeito placebo. A secreção hormonal, por exemplo, não é afetada por expectativas induzidas por sugestões verbais, mas, pode ser mediada pelo condicionamento. Benedetti e colaboradores³⁹ analisaram os efeitos de sugestões verbais sobre a secreção do cortisol e do hormônio de crescimento e verificaram que as expectativas verbalmente induzidas não tiveram qualquer efeito sobre a secreção desses hormônios. Contudo, quando um condicionamento prévio foi realizado utilizando um agonista serotoninérgico, que estimula a secreção do hormônio de crescimento e inibe a secreção de cortisol, um significativo aumento do hormônio de crescimento e uma redução de cortisol foram detectados no plasma após a administração do placebo. Assim, o efeito placebo parece ser um fenômeno aprendido consciente e/ou inconscientemente dependendo do sistema envolvido.

EFEITO PLACEBO: ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Técnicas de neuroimagem, como ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons, têm contribuído para importantes avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos do efeito placebo.^{2,40} Assim como os estudos comportamentais, a maioria das pesquisas com neuroimagem avaliam o efeito placebo sobre a dor (analgesia placebo). O processamento da dor está associado a diversas estruturas neurais incluindo o tálamo, córtex somatosensorial, córtex cingulado anterior e ínsula.⁴¹⁻⁴³ Diversos estudos investigaram se a analgesia placebo reduz a atividade nas regiões responsivas à dor. Wager e colaboradores⁴⁴ compararam, com ressonância magnética funcional, a atividade neural durante a dor desencadeada por estímulo elétrico e térmico. Eles observaram reduzida atividade em várias regiões relacionadas à dor

incluindo córtex cingulado anterior, ínsula e tálamo. Este achado vem ao encontro de outros estudos que, durante a analgesia placebo, encontraram reduzida atividade na ínsula, córtex somatosensorial, córtex cingulado anterior, amígdala e núcleos da base,^{45,46} áreas relevantes no processamento da dor. Ainda, uma meta-análise recente identificou menor ativação da ínsula, córtex cingulado anterior, tálamo, amígdala e córtex pré-frontal direito durante a analgesia placebo.⁴⁷

Vários trabalhos mostram o envolvimento do córtex pré-frontal dorsolateral no processamento do efeito placebo.^{44,48-51} Isso é consistente com o fato de que a perda das funções executivas do pré-frontal está relacionada negativamente com a magnitude do efeito placebo. Pacientes com doença de Alzheimer, por exemplo, apresentam efeito placebo de menor magnitude.⁵² O córtex pré-frontal dorsolateral contribui para vários processos cognitivos como regulação das emoções,⁵³ memórias operacional,⁵⁴ e controle cognitivo.⁵⁵ É plausível que ele participe da modulação da analgesia placebo uma vez que está envolvido com as expectativas, que levam ao efeito placebo, e exerce um controle ativo na percepção da dor.⁵⁶

A primeira evidência do envolvimento de um neurotransmissor na analgesia placebo veio do estudo clínico de dor pós-operatória em pacientes que passaram por cirurgia para extração do terceiro molar.⁵⁷ Os autores observaram que o antagonista opióide, naloxona, interferiu na analgesia placebo, sugerindo a participação do sistema opióide endógeno nessa resposta. Este é um sistema regulatório “*top-down*” (de cima para baixo) que se estende de regiões corticais cognitivas e afetivas até o tronco encefálico e corno dorsal da medula espinal, inibindo a transmissão da informação nociceptiva.^{58,59} Esses achados foram confirmados por uma combinação de manipulação farmacológica e ressonância magnética funcional que

demonstrou um forte acoplamento funcional do córtex cingulado anterior com a substância cinzenta periaquedutal, sendo que a magnitude desse acoplamento funcional foi correlacionada positivamente com o efeito placebo.^{60,61} A naloxona, administrada antes da fase de teste, reduziu o efeito placebo e o acoplamento funcional. Além disso, houve uma forte ativação do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex cingulado anterior no grupo salina comparado ao grupo naloxona. Isto indica que o córtex pré-frontal dorsolateral, via sinalização opióide, recruta regiões como o córtex cingulado anterior que por sua vez pode envolver outras regiões, como a substância cinzenta periaquedutal, para modular a dor. A participação dos opióides endógenos na analgesia placebo também foi investigada em estudos utilizando tomografia por emissão de pósitrons e o marcador radioativo seletivo para receptor mu-opióide [¹¹C]carfentanil.^{51,61,62} Estes estudos demonstraram que a administração de um placebo com expectativas de analgesia estava associada à ativação do sistema opióide endógeno e dos receptores mu-opióides no córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex insular e núcleo accumbens. A ativação dessas regiões também foi associada a reduções significativas dos elementos físicos e emocionais da experiência de dor. Estes estudos têm contribuído para o delineamento de uma rede de estruturas neurais envolvidas no efeito placebo. As regiões implicadas nesse fenômeno incluem algumas relacionadas à integração cognitiva (córtex pré-frontal dorsolateral e córtex orbitofrontal) e emocional (córtex cingulado anterior); à representação e modulação dos estados internos do organismo (ínsula) e à avaliação de recompensa (núcleo accumbens).⁴⁰

Além dos mecanismos opióides, estudos sugerem que mecanismos não-opióides também contribuem para a formação do efeito placebo.^{2,34,40,45} Amanzio

e Benedetti³⁴ demonstraram que as expectativas de analgesia durante a administração de placebo com e sem prévio condicionamento com a morfina, induziram efeitos analgésicos que foram bloqueados pela naloxona. Entretanto, o condicionamento prévio do placebo com cetorolaco, um anti-inflamatório não esteroide, associado com expectativa positiva adicional, induziu uma resposta analgésica que foi apenas parcialmente bloqueada pela naloxona, enquanto o condicionamento com cetorolaco, sem indução de expectativa positiva, produziu uma analgesia insensível à naloxona. Esses resultados sugerem que outros sistemas de neurotransmissores estão envolvidos na modulação da analgesia placebo em humanos. Realmente, dopamina e endocanabinóides têm sido associados à resposta placebo. A neurotransmissão dopaminérgica foi avaliada durante a manipulação placebo por tomografia por emissão de pósitrons e o marcador para os receptores de dopamina D2/D3[11C]raclopride. Ativação da neurotransmissão dopaminérgica via receptores de dopamina D2 e D3 foi localizada na porção ventral dos núcleos da base, incluindo núcleo accumbens. Além disso, foi demonstrado que a magnitude de ativação no núcleo accumbens estava positivamente correlacionada com as expectativas individuais de analgesia e com a magnitude de analgesia. A liberação de dopamina no núcleo accumbens induzida pelo placebo foi positivamente relacionada à magnitude da liberação de opióides endógenos no núcleo accumbens, putamen ventral, amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior.⁶²

Outro sistema recentemente implicado na analgesia placebo é sistema endocanabinóide. Este sistema está envolvido nos mecanismos de analgesia⁶³ e recompensa,⁶⁴ ambos recrutados na formação do efeito placebo. Ainda, a analgesia placebo induzida pelo

condicionamento com cetorolaco, insensível à naloxona, é bloqueada pelo antagonista do receptor canabinóide CB1, rimonabant, indicando a participação do sistema canabinóide no efeito placebo.⁶⁵ Contudo, receptores canabinóide CB1 e mu-opiíide estão co-localizados em estruturas neurais envolvidas no controle nociceptivo⁶⁶ e podem interagir funcionalmente.⁶⁷

Em suma, uma rede de estruturas neurais incluindo o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, ínsula, núcleo accumbens e substância cinzenta periaquedutal parece estar envolvida no efeito placebo. Mais, a neurotransmissão opióide, dopaminérgica e endocanabinóide nessas áreas modulam vários elementos do efeito placebo, incluindo a representação do seu valor subjetivo, expectativas ao longo do tempo, re-evocação de experiências prévias com dor e com placebo e mudanças no estado afetivo. Toda a rede neural subjacente à analgesia placebo tem potencial para modular outras funções além da dor, uma vez que as regiões envolvidas estão implicadas na regulação da resposta ao estresse, funções neuroendócrinas e autonômicas, humor, recompensa e processos cognitivos integrativos.⁴⁰

EFEITO PLACEBO E VARIAÇÕES GENÉTICAS

Recentes estudos neurofisiológicos estabeleceram a participação de sistemas de neurotransmissores na resposta placebo e tornaram as variações nos genes envolvidos no metabolismo e via de sinalização desses neurotransmissores potenciais candidatos à biomarcadores do efeito placebo. Realmente, há uma grande variabilidade na resposta placebo entre os indivíduos e os resultados de testes avaliando variações genéticas nos sistemas dopaminérgico, opióide, canabinóide e serotoninérgico sugerem que a síntese, sinalização e metabolismo desses neurotransmissores contribuem para uma variação na resposta

placebo.⁸ Alguns genes que apresentam variantes possivelmente relacionadas com as variações na resposta placebo são catecol-O-metil-transferase (COMT), monoamino oxidase (MAO-A), receptor de dopamina D3 e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), considerando a via dopaminérgica;⁶⁸⁻⁷² triptofano hidroxilase 2, transportador de serotonina, receptor de serotonina 2A, na via serotoninérgica;^{72,73} receptor mu-opiídeo (OPRM1) e ácido graxo amida hidrolase (FAAH), nas vias opiídeo^{40,74} e canabinóide.⁷⁵

EFEITO PLACEBO E A PRÁTICA MÉDICA

Na clínica é importante ter em mente que todo tratamento, seja ele farmacológico ou não-farmacológico, apresenta dois componentes: um relacionado aos efeitos específicos do tratamento em si e outro relacionado à percepção da terapia que está sendo administrada.⁷⁶ O segundo constitui o efeito placebo. Enquanto nos testes clínicos para avaliação da efetividade de novas drogas e tratamentos é desejável que o efeito placebo seja minimizado, na prática médica ele pode ser otimizado de forma que contribua para o resultado positivo do tratamento proposto.

Para que o efeito placebo seja um aliado na prática médica, um ponto crucial a ser considerado é a interação médico-paciente. O principal elemento no contexto psicossocial do paciente que leva à resposta placebo é o médico ou a equipe de saúde em

geral. Além da importância do conhecimento técnico, de saber e compreender o efeito do tratamento proposto, um aspecto não menos importante na clínica é considerar as necessidades do paciente. Tanto a necessidade cognitiva quanto a afetiva, sendo que essa última gera uma relação de empatia entre médico e paciente, o que favorece um resultado terapêutico positivo.⁷⁷ O crescente avanço no conhecimento do efeito placebo pode permitir aos médicos maximizar os resultados terapêuticos levando em conta o efeito placebo no delineamento do tratamento para cada paciente. Assim, o crescente conhecimento sobre o efeito placebo deveria ser incorporado como uma espécie de “*vade mecum*” para uma melhor prática clínica.

CONCLUSÃO

O efeito placebo é uma resposta complexa que envolve alterações neurobiológicas geradas por uma variedade de fenômenos mentais como expectativa, recompensa e redução da ansiedade que podem ser moduladas por desejo, motivação e memória. Portanto, está relacionado à ativação de regiões encefálicas e vias bioquímicas específicas. Enquanto indesejado nos testes clínicos para avaliação de novas drogas e tratamentos, por comprometer seus resultados, na prática médica ele pode se somar ao tratamento ativo e melhorar a resposta do paciente ao tratamento proposto.

REFERÊNCIAS

1. Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. Oxford: Oxford University Press; 2014.
2. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: from concepts to genes. *Neuroscience*. 2015;307:171-90.
3. Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulmonary Pharmacol Ther*. 2013;26:520-3.
4. 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.
5. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and

- nocebo responses. *Neuron*. 2008;59:195-206.
6. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375:686-95.
 7. Pecina M, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiology of placebo effects: expectations or learning? *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014;9:1013-21.
 8. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med*. 2015;21:285-94.
 9. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Ann Rev Neurosci*. 2001;24: 897-31.
 10. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*. 1982;215:1534-6.
 11. Olness K, Ader R. Conditioning as an adjunct in the pharmacotherapy of lupus erythematosus. *J Dev Behav Pediatr*. 1992;13:124-5.
 12. Giang DW, Goodman AD, Schiffer RB, Mattson DH, Petrie M, Cohen N, et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8:194-201.
 13. Colloca L, Flaten MA, Meissner K. Placebo and pain: from bench to bedside. Oxford, UK: Elsevier; 2013.
 14. Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. *Child Care Health Dev*. 2008;34:104-10.
 15. Sandler A, Glesne C, Geller G. Children's and parents' perspectives on open-label use of placebos in the treatment of ADHD. *Child Care Health Dev*. 2008;34:111-20.
 16. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31: 369-75.
 17. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosom Med*. 2010;72:192-7.
 18. 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;7:587-8.
 19. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:1859-69.
 20. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol*. 1985;40:1189-202.
 21. Rescorla RA. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annu Rev Neurosci*. 1988;11:329-52.
 22. Rescorla RA. Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *Am Psychol*. 1988; 43:151-60.
 23. Siegel S. Explanatory mechanisms for placebo effects: pavlovian conditioning. In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engel LW, editors. *The science of the placebo: toward an interdisciplinary research agenda*. London: BMJ Books; 2002. p.133-57.
 24. Ader R. The role of conditioning in pharmacotherapy. In: Harrington A, editor. *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1997. p. 138-65.
 25. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*. 1990;43:121-8.
 26. Wikramasekera I. A conditioned response model of the placebo effect: predictions of the model. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo: theory, research and mechanisms*. New York: Guilford Press; 1985. p.255-87.
 27. Luparello TJ, Leist N, Lourie CH, Sweet P. The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med*. 1970;32:509-13.
 28. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009;144:28-34.
 29. Lidstone SC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol*. 2007;9:176-85.

30. Kirsch I, Kong J, Sadler P, Spaeth R, Cook A, Kaptchuk T, et al. Expectancy and Conditioning in Placebo Analgesia: Separate or Connected Processes? *Psychol Conscious*. 2014;1(1):51-9.
31. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109:15959-64.
32. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147:260-71.
33. 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;27:11934-9.
34. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19:484-94.
35. Colloca L, Sigaud M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 2008;136:211-8.
36. Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, Le Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, et al. Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*. 2008;139:306-14.
37. Klingner R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*. 2007;128:31-9.
38. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006; 124:126-33.
39. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003;23:4315-23.
40. Pecina M, Zubieta JK. Molecular Mechanisms of Placebo Responses in Humans. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):416-23.
41. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-84
42. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*. 2000;30:263-88.
43. Price DD, Barrell JJ. Mechanisms of analgesia produced by hypnosis and placebo suggestions. *Prog Brain Res*. 2000;122:255-71.
44. 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.
45. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klingner R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009;63:533-43.
46. 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;127:63-72.
47. Atlas LY, Wager TD. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;225:37-69.
48. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010;148:368-74.
49. Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain*. 2010;151:816-24.
50. Watson A, El-Dereby W, Iannetti GD, Lloyd D, Tracey I, Vogt BA, et al. Placebo conditioning and placebo analgesia modulate a common brain network during pain anticipation and perception. *Pain*. 2009;145:24-30.
51. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*. 2005;25(34):7754-62.
52. 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;121:133-44.
53. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*. 2005; 9:242-9.
 54. Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. In: Schneider WX, editors. *Executive control and the frontal lobe: current issues* Springer: Berlin, Heidelberg; 2000. p.44-54.
 55. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
 56. 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;19:283-95.
 57. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2:654-7.
 58. Fields HL. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:565-75.
 59. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355-474.
 60. Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*. 2006; 120:8-15.
 61. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(26):11056-61.
 62. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):220-31.
 63. Hohmann AG. Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chemistry and physics of lipids*. 2002;121(1-2):173-90.
 64. Gardner EL, Vorel SR. Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis*. 1998;5(6 Pt B):502-33.
 65. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17:1228-30.
 66. Salio C, Fischer J, Franzoni MF, Mackie K, Kaneko T, Conrath M. CB1-cannabinoid and mu-opioid receptor colocalization on postsynaptic target in the rat dorsal horn. *Neuroreport*. 2001;12(17):3689-92.
 67. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*. 1999;283(5400):401-4.
 68. Bhathena 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*. 2013;3:e245.
 69. 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. *PLoS ONE*. 2012;7:e48135.
 70. Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, Cook IA, Alpert JE. Monoamine oxidase a and catechol-O-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:372-7.
 71. 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;34:5874-81.
 72. Tiwari AK, Zai CC, Sajeev G, Arenovich T, Muller DJ, Kennedy JL. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:771-81.
 73. 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;28:13066-74.

74. Pecina M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. Effects of the mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:957-65.
75. Pecina M, Martinez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. *Mol Psychiatry*. 2014;19:385-91.
76. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as really as matter? *Nature Rev Neurosci*. 2005;6:545-52.
77. Engle GL. How much longer must medicine's science be bound by a seventeenth century world view. *Psychother Psychosom*. 1992;57:3-16.

Correspondência: Elayne Vieira Dias Rua Monteiro Lobato, 255 - Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo – Campinas – SP. CEP: 13083-862. Tel. +55 (19) 3521 6197. E-mail: elayne.vieira@gmail.com