



CATOLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO · VISEU

**NOVIDADE NA INVESTIGAÇÃO DO PLACEBO: A
IMPORTÂNCIA DE UM BRAÇO DE ESTUDO VAZIO**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção
do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Inês Gomes de Cabaço

Lisboa, 2021



CATOLICA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LISBOA · PORTO · VISEU

**NOVIDADE NA INVESTIGAÇÃO DO PLACEBO: A
IMPORTÂNCIA DE UM BRAÇO DE ESTUDO VAZIO**

**NUANCES IN THE PLACEBO RESEARCH: THE IMPORTANCE
OF EMPTY STUDY ARM**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção
do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Inês Gomes de Cabaço

Sob a orientação de Prof.^a Doutora Rita Canaipa e Prof. Doutor Roi
Treister

Lisboa, 2021

A impressão deste trabalho foi aprovada pelo Conselho Científico do Instituto de Ciências da Saúde na reunião do passado dia 10 de Novembro de 2020.

Resumo

Introdução: O alívio da dor decorrente da administração de um tratamento que não é diretamente provocado pelas propriedades farmacológicas do mesmo corresponde àquilo a que chamamos de “efeito placebo”. Com o crescente interesse científico no efeito placebo e na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes, surgiu a necessidade de introdução de um novo grupo de controlo nos estudos experimentais, denominado “braço vazio”. O presente estudo propõe-se avaliar se a introdução deste novo braço contribui para uma maior capacidade em prever o efeito placebo numa amostra de voluntários saudáveis e, a título adicional, concluir acerca do papel das expectativas na resposta ao tratamento.

Metodologia: O presente trabalho, correspondente a uma análise retrospectiva de um estudo experimental, duplamente cego, cruzado e com *design* intrasujeitos, inclui uma amostra composta por 51 indivíduos saudáveis, aleatoriamente distribuídos pela condição placebo e fármaco. As medidas de sensibilidade à dor foram aplicadas em dois momentos – no pré e pós-teste. Informação relacionada com sintomas e características psicológicas foi recolhida.

Resultados: Após o tratamento verificou-se que não se conseguiu induzir efeito placebo, porém ao considerar o braço vazio, especificamente nos parâmetros da tolerância à dor mecânica e nos limiares de dor ao frio, detetou-se um efeito placebo significativo. Os resultados mostram também que expectativas negativas altas e baixas estão associadas a uma maior e menor sensibilidade, respetivamente, após o tratamento. Quanto às expectativas positivas, as mais baixas parecem estar associadas a uma menor sensibilidade, o que poderá indicar que expectativas irrealistas face ao tratamento terão um efeito semelhante às expectativas negativas. A sequência de tratamentos parece ser, ainda, um fator importante na resposta ao placebo, sendo os indivíduos que começam com o placebo mais responsivos ao mesmo.

Conclusão: A presença de um braço vazio é determinante na avaliação do efeito placebo e as expectativas (sobretudo as negativas) são um fator modulador importante desse mesmo efeito, podendo explicar grande parte da variabilidade nas respostas ao placebo que se encontram em muitos estudos. Em estudos controlados e aleatorizados (os chamados RCT's) com três braços, a sequência de tratamentos deve ser tida em consideração, sendo uma variável profundamente influenciada pelas expectativas

desenvolvidas. A escassez de investigações sobre o efeito placebo com a metodologia aqui adotada e na população saudável justifica o investimento neste tipo de estudo, permitindo monitorizar as alterações nos níveis de dor que ocorrem nestes indivíduos.

Palavras-chave: resposta ao placebo; braço vazio; avaliação da dor; expectativas; variabilidade intrasujeitos; estudo cruzado e aleatorizado

Abstract

Introduction: The relief of pain arising from the administration of a treatment that is not directly caused by its pharmacological properties corresponds to what we call the "placebo effect". Due to the growing scientific interest in the placebo effect and the understanding of the underlying neurobiological mechanisms, the need for a new control group in experimental studies, called "empty arm", emerged. This study aims to assess whether the introduction of this new arm contributes to an increased ability to predict the placebo effect in a sample of healthy volunteers and, in addition, to conclude on the role of expectations in treatment response.

Method: This work, corresponding to a retrospective analysis of a double-blind, crossover experimental study with intra-subject design, includes a sample composed of 51 healthy individuals, randomly distributed by placebo and drug condition. Pain sensitivity measures were applied in two moments - pre and post-test. Information related to symptoms and psychological characteristics was collected.

Results: It was not possible to induce a placebo effect after the treatment, but when considering the empty arm, specifically in the parameters of the tolerance to mechanical pain and in the thresholds of cold pain, a significant placebo effect was detected. The results also show that high and low negative expectations are associated with higher and lower sensitivity, respectively, after treatment. For positive expectations, lower expectations seem to be associated with lower sensitivity, which may indicate that unrealistic expectations about treatment will have a similar effect to negative expectations. The sequence of treatments also appears to be an important factor in placebo response, with individuals starting with the placebo being more responsive to it.

Conclusions: The presence of an empty arm is determinant in the evaluation of the placebo effect and expectations (especially negative ones) are an important modulating factor of this same effect and can explain much of the variability in placebo responses found in many studies. In controlled and randomized studies (the so-called RCT's) with three arms, the sequence of treatments must be taken into account, being a variable deeply influenced by the expectations developed. The scarcity of research on the placebo effect with the methodology adopted here and on the healthy population justifies the investment in this type of study, allowing for the monitoring of changes in pain levels that occur in these individuals.

Key Words: placebo response; empty arm; pain assessment; expectations; randomized and cross-over study

Ao meu avô,
por quem terei eternamente uma imensa admiração e um orgulho sem limites

Agradecimentos

Um trabalho desta natureza jamais é o resultado de um esforço individual. Expresso, por isso, os meus profundos agradecimentos a todos aqueles cujo contributo, direto ou indireto, se revelou essencial para a concretização desta dissertação.

À Professora Doutora Rita Canaipa agradeço a confiança que em mim depositou ao aceder ser minha orientadora. O seu empenho, estima, dedicação e disponibilidade mantiveram-se sempre ao longo desta jornada.

Ao Professor Doutor Roi Treister, agradeço a disponibilidade para a discussão crítica de vários aspetos deste trabalho, assim como a confiança com que me permitiu o acesso à base de dados do grupo.

Aos professores que me acompanharam durante a minha formação, em especial ao corpo docente do mestrado em Neuropsicologia, por me permitirem adquirir e consolidar conhecimentos no âmbito das neurociências, tão úteis para o presente trabalho.

À Dr.^a Ana Silvestre, por todo o apoio, aprendizagens facultadas e atitude de confiança no desenrolar favorável desta obra.

À minha família, por reconhecer e suportar os meus interesses e por me dar a liberdade para aprender com os meus erros.

Aos meus amigos, muitos deles a enfrentar desafios semelhantes, pelo carinho, encorajamento e presença nos momentos mais significativos.

Conteúdos

Resumo	v
Abstract.....	vii
Agradecimentos	xi
Capítulo 1	1
1. Dor.....	1
1.1. Avaliação da dor	3
1.1.1. Avaliação da dor em contexto clínico	3
1.1.2. Avaliação da dor em contexto experimental	3
Capítulo 2	4
2. O efeito placebo	4
2.1. Concetualização do efeito placebo: Abordagem cognitiva.....	5
2.1.1 Expectativas e emoções: O seu papel no efeito placebo	7
2.1.2 Bases neurais da resposta ao placebo	12
2.2. Aspetos metodológicos na investigação do placebo	13
2.2.1 Um novo braço de estudo.....	13
2.2.2 Implicações dos <i>designs</i> na resposta ao placebo	17
Capítulo 3	18
3. Objetivos e Hipóteses.....	18
4. Contribuição e relevância do estudo	19
Capítulo 4	21
5. Metodologia	21
5.1. Tipologia de estudo.....	21
5.2. Amostra.....	21
5.3. Instrumentos e Medidas	21
<i>Avaliação Experimental da Dor</i>	21
<i>Avaliação Clínica</i>	23
5.4. Procedimentos.....	25
5.5. Técnicas de análise de dados	26
Capítulo 5	29
6. Resultados	29
6.1. Caracterização demográfica da amostra	29
6.2. Avaliação da sensibilidade à dor na condição <i>baseline</i>	30
6.3. Avaliação do efeito placebo.....	30

6.4.	Diferenças nos índices de sensibilidade à dor entre a condição <i>baseline</i> e a condição placebo.....	31
6.5.	Avaliação da eficácia do tratamento com ibuprofeno na dor experimental	32
6.6.	Avaliação da eficácia do ibuprofeno levando em consideração o efeito placebo	33
6.7.	Avaliação da eficácia do ibuprofeno levando em consideração o placebo líquido	34
6.8.	Relação entre expectativas positivas e negativas e a resposta ao tratamento ..	34
6.8.1.	Sessão 5	35
6.8.2.	Sessão 6	36
6.9.	Sequência das sessões de tratamento: fator importante na resposta ao tratamento?.....	37
6.10.	Relação entre consciência corporal e os deltas já calculados.....	38
6.11.	Relação entre os níveis de dor na semana anterior ao início do estudo e os deltas já calculados	39
6.12.	Relação entre os níveis de dor no mês anterior ao início do estudo e os deltas já calculados.....	40
6.13.	Relação entre a idade e os deltas já calculados	41
6.14.	Relação entre a escolaridade e os deltas já calculados.....	41
6.15.	Relação entre o gênero e os deltas já calculados.....	42
Capítulo 6	43
7.	Discussão.....	43
8.	Limitações	50
9.	Sugestões para estudos futuros.....	51
Capítulo 7	53
10.	Conclusões.....	53
	Referências Bibliográficas.....	55
	Apêndice I.....	69
	Consentimento informado.....	69
	Apêndice II	71
	Questionário Sociodemográfico	71

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Componentes da Bateria do Quantitative Sensory Testing (QST).....	22
Tabela 2 - Dados demográficos da população em estudo (N=51).....	29
Tabela 3 - Diferenças na sensibilidade à dor entre pré e pós na condição baseline (N=51).	30
Tabela 4 - Diferenças na sensibilidade à dor entre o pré e o pós da administração de placebo (N=47).	31
Tabela 5 - Diferenças na sensibilidade à dor entre a baseline e a condição placebo.....	31
Tabela 6 - Diferenças na sensibilidade à dor entre o pré e pós da administração do fármaco (N=47).	32
Tabela 7 - Diferenças na sensibilidade à dor entre a condição placebo e a condição fármaco (N=47).	33
Tabela 8 - Comparação do efeito do fármaco vs placebo diff. (N=47).	34
Tabela 9 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento positivas (baixas e altas) e a resposta ao tratamento na sessão 5.	35
Tabela 10 - Mann Whitney U entre as expectativas de tratamento negativas (baixo e alto) e a resposta ao tratamento na sessão 5.	36
Tabela 11 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento positivas (baixas e altas) e resposta ao tratamento na sessão 6.	36
Tabela 12 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento negativas (baixas e altas) e resposta ao tratamento na sessão 6.....	37
Tabela 13 - Mann Whitney U entre a resposta ao tratamento e a sequência das condições de intervenção.....	38
Tabela 14 – Coeficientes de correlação entre o BAQ e os deltas.	38
Tabela 15 – Coeficientes de correlação entre a “dor na semana anterior” e os deltas. .	39
Tabela 16 - Coeficientes de correlação entre a “dor no mês anterior” e os deltas.	40
Tabela 17 – Coeficientes de correlação entre a idade e os deltas.	41
Tabela 18 - Coeficientes de correlação entre a educação e os deltas.	42
Tabela 19 - Coeficientes de correlação entre o género e os deltas.	42

Índice de Figuras

Figura 1. Um modelo que resume os elementos centrais da resposta ao placebo. A expectativa de efeito (1) provoca ambiguidade (2) no que concerne à intensidade da experiência da dor. A ambiguidade sensorial é ainda influenciada por processos atencionais (e.g., quanto mais atenção é dada à experiência dolorosa mais esta se intensifica). Quando confrontados com a ambiguidade do sinal doloroso, os indivíduos verificam (3) se a sua experiência atual corresponde à expectativa previamente formulada. Se a experiência sensorial corresponder à expectativa formulada de redução da dor, os efeitos da expectativa vêm-se reforçados (1). A expectativa atenua, assim, os níveis de ansiedade (4), o que, conseqüentemente, resulta numa diminuição da intensidade da dor (5). A atenuação da dor gerada pelo placebo, bem como pela substância ativa administrada, atuará como um estímulo condicionante que irá reforçar a memória de eficácia analgésica (6) assim como a confiança (8) em quaisquer sugestões que sejam dadas a respeito do poder analgésico inerente ao tratamento. As respostas emocionais positivas decorrentes de uma relação terapêutica empática (7) podem também contribuir para a confiança nas sugestões. A confiança é um fator facilitador da assimilação com a expectativa (3), reforçando a resposta ao placebo. Esquema adaptado de Brown et al. (2011).	6
Figura 2. Esquema representativo da evolução dos níveis de dor em função do tempo em três braços de estudo: (i) grupo sem tratamento; (ii) grupo tratado com placebo; (iii) grupo tratado com substância ativa.	14
Figura 3. Protocolo experimental. O estudo incluiu duas fases: Uma fase com desenvolvimento paralelo, não cego, e uma fase de avaliação cruzada e duplamente cega.	25

Capítulo 1

1. Dor

Ao longo da história da humanidade, a dor e o sofrimento têm sido a principal motivação por detrás da procura por assistência médica. Mas o que é a dor? Que sistema é este que alguns organismos desenvolveram no sentido de associar a certos estímulos um carácter desagradável que alerta as defesas do corpo? A *International Association for the Study of Pain (IASP, 2020)*, mantinha desde 1979 a seguinte definição de dor: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.*”. Esta definição, definitivamente académica, rejeita a visão tradicional de que a dor é apenas desencadeada por lesão tecidual (Sternback, 1968; Mountcastle, 1974), vindo acentuar o papel da perceção e dos vários fatores moduladores, de natureza psicológica e social, na experiência da dor. Uma das peculiaridades da dor é exatamente a sua natureza subjetiva – o mesmo estímulo poderá ser classificado de forma distinta (e.g., inócuo, moderadamente doloroso ou extremamente doloroso) por diferentes indivíduos ou até pelo mesmo indivíduo em diferentes momentos (Smith *et al.*, 2016). A não correspondência entre o estímulo desencadeante (componente sensorial) e a dor sentida (componente emocional) é um aspeto capital que acentua a diferença entre “nociceção” (i.e., processo de codificação do estímulo nódico) e “dor” (i.e., experiência consciente). A definição da IASP supramencionada foi finalmente atualizada este ano para: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage.*”. Esta atualização permaneceu durante muito tempo em discussão e o fator diferenciador recai sobre a preocupação em considerar todo o ciclo de vida na expressão da dor. Desta forma, a componente verbal deve ser sempre respeitada, não obstante esta não deve ser a única modalidade que permite inferir acerca da dor que o outro sente (e.g., um bebé, não possuindo ainda a capacidade para falar, exprime e comunica a dor recorrendo a sons, gestos e expressões faciais). Dito isto, ambas as definições espelham, igualmente, a dificuldade em definir dor de uma forma clara e objetiva. Muitas das dificuldades em torno da compreensão e operacionalização do construto devem-se ao facto da dor ser um fenómeno multidimensional, um sistema maleável e autorregulável em todas as suas vertentes. Um dos primeiros autores a documentar esta maleabilidade foi o médico Henry Beecher (Beecher, 1946). Beecher observou que os soldados feridos em batalha solicitavam menos analgésicos e relatavam

menos dor do que os civis submetidos a cirurgia com lesões semelhantes no tecido. A explicação para tal fenómeno, segundo este mesmo autor, residia numa certa “contextualização da dor”. A dor, como função vital e como sistema finamente regulado, permite em situações de grande stress emocional que o indivíduo seja capaz de agir, sempre com a finalidade última de proteger o organismo. Desregulações a este nível podem ser observadas, por exemplo, nos poucos casos descritos de indivíduos sem capacidade de sentir dor (analgesia congénita) (Rasmussen, 1996; Gutman, Benderli, Laufer, & Levi, 1975) ou, por outro lado, em indivíduos cujo sistema endógeno de regulação da dor se descontrola. Neste último caso, a dor fisiológica de carácter protetor transforma-se em dor patológica que se prolonga indefinidamente no tempo, sendo altamente perturbadora para o indivíduo e para o sistema no qual este se insere (Wiech, & Tracey, 2013; Barham, 2012). A *Global Burden of Disease Study* (2016) tem vindo a reafirmar a elevada prevalência da dor crónica, sendo esta a principal causa de incapacidade no mundo. Estima-se que esta afete entre 30 a 50% da população mundial (Souza *et al.*, 2017). Cerca de 1.9 biliões de pessoas sofrem de recorrentes cefaleias de tensão, um dos tipos mais comuns de cefaleia e também a condição de dor crónica sintomática mais prevalente (Vos *et al.*, 2017). Se atendermos ao número de anos vividos com incapacidade, a dor lombar e do pescoço estão entre as principais responsáveis. Um dos fatores que contribui para a elevada prevalência desta condição é a ausência de tratamentos e arsenal terapêutico adequados para tratar a dor. São vários os indivíduos que mesmo com tratamento continuam a sentir dor, sintomatologia que se repercute nas áreas pessoal, social e laboral (Breivik, Eisenberg, & O’Brien, 2013; Diatchenko, Fillingim, Smith, & Maixner, 2013). Sabemos, também, que subjacente a um tratamento eficaz está uma avaliação adequada e, sendo a dor um fenómeno influenciado por uma multiplicidade de fatores, não é surpreendente que esta constitua um desafio. Neste domínio, tanto no contexto clínico como no de investigação, o foco da avaliação recai, sobretudo, sobre a intensidade da dor (Jensen, 2003), embora atualmente se procure expandir a avaliação a outros atributos e qualidades que integram e ajudam a definir este construto (Dworkin *et al.*, 2005). De seguida, discorrerei sobre estes aspetos em maior detalhe.

1.1. Avaliação da dor

1.1.1. Avaliação da dor em contexto clínico

Muitos instrumentos e procedimentos de avaliação têm sido desenvolvidos e publicados, sempre com o intuito de aperfeiçoar limitações que outras medidas tenham demonstrado. No contexto clínico, os instrumentos devem ser simples, de rápida administração e fáceis de compreender. Neste grupo, temos escalas de autorrelato unidimensionais como a *Numerical Pain Scale* (NPS) e a *Visual Analog Scale* (VAS) (Ferreira-Valente, Pais-Ribeiro, & Jensen, 2011). No primeiro caso, o indivíduo é instruído a classificar a dor espontânea numa escala de 0 a 10 (ou 100), sendo 0 “sem dor” e o número mais elevado a “pior dor imaginável”. Já a VAS é uma alternativa à NPS, onde o paciente deve marcar numa linha com cerca de 10 centímetros a dor que sente no momento, sendo que quanto mais se aproximar da direita mais dor estará a sentir. Existem também escalas multidimensionais que, como o próprio nome indica, permitem avaliar mais dimensões da dor (e.g., intensidade, qualidade, alívio), como o *McGill Pain Questionnaire* (MPQ), o *Brief Pain Inventory* (BPI) e o *West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory* (WHYMPI) (Younger, McCue, & Mackey, 2009).

No que respeita aos métodos observacionais, frequentemente utilizados em contextos onde ferramentas de autorrelato não são possíveis de administrar, pode avaliar-se a componente comportamental (postura, expressões faciais) e funcional (mobilidade), bem como proceder-se a um registo dos sinais vitais (tensão arterial, frequência respiratória e cardíaca) (Li, Puntillo, & Miaskowski, 2008; Hummel, & van Dijk, 2006).

1.1.2. Avaliação da dor em contexto experimental

Esta secção centrar-se-á apenas na avaliação da dor experimental em humanos. Em contexto de investigação estuda-se a dor induzindo-a, recorrendo o investigador a estímulos mecânicos, térmicos, elétricos e químicos (Gracely, 1988). Estes estímulos podem ser aplicados em diferentes localizações corporais, com diferentes frequências, intensidades e períodos de estimulação. Os estímulos elétricos, por exemplo, podem ser administrados de forma repetida e têm habitualmente curta duração, podendo ser facilmente quantificáveis pelo examinador através da mensuração da corrente elétrica. Pelo facto dos estímulos serem administrados de forma repetida numa localização específica, efeitos periféricos como a habituação e a sensibilização são possíveis *outcomes*. Outro método bastante utilizado é o “*cold pressor test*”. Este implica que o participante imerja a sua mão em água gelada e que a mantenha imersa o máximo de

tempo que conseguir (com um limite de segurança predefinido), sendo que à medida que o tempo passa é expectável que a dor aumente. Este é um método particularmente sensível a variáveis do foro psicológico tais como os níveis atencionais, as expectativas e a motivação do indivíduo (McCaul, & Haugtvedt, 1982). No contexto do presente trabalho, é ainda relevante mencionar um método adicional de indução de dor em laboratório: o *Quantitative Sensory Testing II* (QST-II). O QST é um teste psicofísico pensado para indagar sobre o estado funcional do sistema somatosensorial do indivíduo através de estímulos calibrados e limiares de perceção subjetiva (Rolke *et al.*, 2006). Trata-se de um método não invasivo cujo protocolo é constituído por sete testes. Durante a sua execução um total de treze parâmetros são avaliados. Todo o procedimento é concebido de forma a assegurar que dentro de uma hora seja possível obter um perfil sensorial completo do indivíduo. Este é um método que pode ajudar na deteção precoce, seleção da terapêutica e monitorização da progressão e recuperação de doentes com patologias sensoriais periféricas (e.g., hiperalgesia, hipoestesia). Os resultados obtidos são, posteriormente, comparados com os valores normativos já incorporados no *software*. Neste trabalho serão apenas avaliados três dos treze parâmetros, são eles (1) tolerância e limiar de dor de pressão (PPTol & PPT), (2) limiar de dor térmica com estímulos frios (CPT) e limiar de dor térmica com estímulos quentes (HPT). O limiar de dor corresponde à intensidade mínima aplicada que foi experimentada como dolorosa pelo sujeito. Já a tolerância à dor corresponde ao máximo de dor que a pessoa é capaz de tolerar (intensidade/tempo), respeitando sempre os limites éticos de segurança. Para se obterem dados relativos à intensidade da dor recorre-se, geralmente, à NPS ou à VAS.

Capítulo 2

2. O efeito placebo

O recente interesse no estudo cientificamente apoiado do efeito placebo e das suas bases psico-neurobiológicas é motivado pela crescente evidência a respeito da relação simbiótica entre tratamento farmacológico e componente psicossocial. Sempre que tomamos um analgésico experienciamos uma redução da dor como resultado não só da farmacodinâmica subjacente ao medicamento, mas também como resultado das expectativas criadas em torno do seu efeito. Os ensaios clínicos apoiam-se, exatamente, na hipótese da aditividade, i.e., o fármaco só é considerado eficaz se a resposta ao mesmo for significativamente maior do que a resposta ao placebo (Brown *et al.*, 2011). O efeito placebo – uma das principais formas estudadas de modulação psicológica da dor –

contribui para a eficácia terapêutica das intervenções médicas, sendo um fenómeno relevante e potencialmente proporcionador de novas aprendizagens sobre o nosso cérebro e sobre os recursos que este possui para atenuar a sintomatologia dolorosa.

Começamos, então, por uma breve introdução que se propõe apresentar o conceito “placebo”, dando conta das atualizações que foram sendo feitas à medida que os estudos nesta área se iam desenvolvendo e novas metodologias iam imergindo.

2.1. Concetualização do efeito placebo: Abordagem cognitiva

O placebo, tradicionalmente, era concebido, na medicina, como um medicamento destinado a satisfazer o paciente, a confortá-lo perante um contexto de doença incurável (Harrington, 1997; Shapiro, & Morris, 1978). Tratava-se, por isso, de uma ferramenta bastante útil, quer para o doente quer para o médico que a receitava. William Cullen, britânico e médico de profissão, foi a pessoa responsável pela introdução deste termo na prática clínica, referindo num dos seus prestigiados artigos: *“I did not trust much to it, but I gave it because it is necessary to give a medicine, and as what I call a placebo.”* (Kerr, Milne, & Kaptchuk, 2008). De facto, esta ideia de que o placebo seria capaz de atenuar a sintomatologia do indivíduo (procurando satisfazê-lo) no curso de uma doença incurável fez emergir a noção de que os efeitos derivados do placebo poderiam ser úteis e relevantes em determinados contextos terapêuticos, sobretudo naqueles onde o alívio sintomático constituía um objetivo elementar. Não muito mais tarde, em 1811, no *Hooper’s Medical Dictionary*, surgiu a definição que, até aos dias de hoje, é considerada a mais representativa da origem da palavra “placebo”: *“any medicine adapted more to please than benefit the patient.”*

Atualmente, não existe uma definição única de placebo. Olhando o estado da arte, muitos autores já não olham para o placebo única e exclusivamente como uma substância inerte. O termo placebo é mais rico, mais abrangente, na sua definição cabem as palavras, os símbolos e os significados, as expectativas e os saberes, e todos estes elementos são ativos na forma como o cérebro percebe a dor, bem como os procedimentos que a provocaram (Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011). Nesta perspetiva, adotando esta definição biopsicossocial, metodologicamente, a investigação na área do placebo não é fácil de concretizar, uma vez que requer protocolos experimentais rigorosos e a presença de grupos de controlo. A investigação científica em torno do efeito placebo deve, por isso,

1978; Price, Finniss, Benedetti, 2008), sendo um fator relevante na modulação dos mecanismos neurofisiológicos do processamento da dor. Existem também abordagens não cognitivas da resposta ao placebo que não dependem necessariamente da expectativa consciente, mas de mecanismos de condicionamento (Pavlov, 1927)¹. Dados os objetivos do presente trabalho e o seu enquadramento focar-nos-emos na abordagem cognitiva, explorando já de seguida o papel das expectativas, bem como o das emoções, no efeito placebo.

2.1.1 Expectativas e emoções: O seu papel no efeito placebo

Especificamente no domínio psicológico, o interesse tem recaído sobre o papel das expectativas (Ross, & Olson, 1981; Benedetti *et al.*, 2003; Vase *et al.*, 2005; Wager, 2005). A expectativa que o indivíduo desenvolve face ao tratamento pode estar parcialmente associada à informação que lhe é fornecida pelos técnicos e profissionais de saúde, bem como aos processos cognitivos/emocionais intrínsecos ao próprio. Pollo e colaboradores (2001) quiseram investigar se diferentes sugestões verbais, contendo diferentes graus de incerteza e gerando diferentes expectativas face ao alívio da dor, produziam diferentes magnitudes de efeito placebo. A amostra clínica incluiu pacientes que foram sujeitos a uma toracotomia, os quais foram tratados com um analgésico opióide e uma infusão de soro fisiológico intravenoso, cuja administração permaneceu ao longo de três dias consecutivos. Durante este período, o tratamento analgésico com buprenorfina era concedido a pedido do doente. Os pacientes foram distribuídos por três condições, onde o elemento diferenciador entre elas consistia na informação que era fornecida sobre a infusão de soro fisiológico. O técnico que concedia o medicamento não tinha qualquer conhecimento acerca da condição de tratamento à qual o paciente tinha sido alocado. Um terço dos doentes (G1) não recebia, então, qualquer informação sobre o efeito analgésico da infusão; ao G2 era dito que o medicamento poderia ser um analgésico ou um placebo e, por fim, o último grupo (G3) foi informado de que a infusão continha um analgésico poderoso. Os efeitos das diferentes instruções verbais foram mensurados através do registo do número de pedidos de buprenorfina durante os 3 dias consecutivos de tratamento analgésico. Adicionalmente, foi pedido aos pacientes que

¹ Estudos preliminares apontavam para um papel do condicionamento clássico no efeito placebo. Voudouris, Peck e Coleman (1990) verificaram que a redução da intensidade da estimulação, quando não comunicada aos participantes e emparelhada com um tratamento placebo, produzia uma resposta significativa ao mesmo. Todavia, Montgomery e Kirsch (1997), adotando uma metodologia semelhante, descobriram que quando os participantes eram informados acerca da verdadeira natureza do tratamento, a resposta ao placebo era inexistente, o que sugere que as expectativas são essenciais para o efeito placebo e que o condicionamento atua, provavelmente, reforçando essas expectativas (ao invés de gerar uma resposta inconsciente, como a defendida por Pavlov).

relatassem a sua dor de hora a hora, utilizando uma escala NPS (0-10). Claramente, a última sugestão verbal detém um menor grau de ambiguidade, sendo expectável que nesta condição os indivíduos revelem um maior efeito placebo. Em comparação com o grupo de história natural (G1), o G2 (cuja ambiguidade da sugestão foi maior) mostrou uma redução na necessidade de medicação para a dor. Já o G3 (no qual a ambiguidade da sugestão era nula) mostrou uma redução ainda maior na necessidade de medicação analgésica, comparativamente aos outros grupos. No curso da investigação, a dor foi semelhante nos três grupos (i.e., não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas classificações de dor entre os participantes), no entanto o conteúdo das sugestões verbais levou a que essa dor fosse percebida de forma diferente pelos indivíduos, o que conseqüentemente produziu diferentes emoções e diferentes magnitudes de efeito placebo. Visto que o cérebro dos sujeitos foi conduzido a antecipar níveis de dor mais baixos num futuro próximo, a necessidade do consumo de opióides reduziu significativamente (Pollo *et al.*, 2001). Este estudo sugere que a qualidade das sugestões verbais explícitas fornecidas com o intuito de atenuar a dor na população clínica é determinante na magnitude do efeito analgésico do placebo.

Vase e colaboradores conduziram, ainda, dois estudos interessantes que passo a descrever. Em ambos, a amostra incluía pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e ambos incluíam os seguintes braços de estudo: sem tratamento, placebo e fármaco (lidocaína retal). No primeiro estudo, duplamente-cego e randomizado, o objetivo seria indagar sobre a eficácia da lidocaína na redução da hiperalgesia secundária (visceral e cutânea) em pacientes com SII (Vase, Price, Robinson, & Verne, 2003). Neste estudo, os pacientes foram informados, através do consentimento informado, que receberiam lidocaína ou uma geleia salina inerte nas respectivas sessões de tratamento. A resposta de cada paciente aos estímulos viscerais e cutâneos foi testada sob as três condições, tendo estas sido aleatorizadas e separadas por um intervalo de, pelo menos, dez dias. Os estímulos (de ambas as modalidades) foram aplicados aos 5, 15, 20, 40 e 50 minutos após a administração do agente (ativo ou placebo). A estimulação tónica visceral foi realizada através da utilização de um balão retal e de um baróstato. Já a estimulação tónica cutânea foi conseguida pedindo a cada paciente para mergulhar o seu pé direito (até ao nível do maléolo lateral) num recipiente com água em circulação e aquecida a uma temperatura de 47 °C durante 20 segundos, com um intervalo de 5 minutos entre os estímulos. Após cada estímulo, os indivíduos deveriam classificar, numa escala VAS (0-10), a intensidade da

dor e a desagradabilidade da mesma. Verificou-se, assim, um efeito significativo da lidocaína (com ênfase no período entre os 5 e os 15 minutos após o início do tratamento), como indicado pela diferença nos níveis de dor entre a condição fármaco e placebo, e um efeito placebo significativo, como se pode observar pela diferença nos níveis de dor entre a condição placebo e a condição sem tratamento. Já o segundo estudo tinha por objetivo estudar os fatores que contribuem para o efeito analgésico do placebo (Vase, Robinson, Verne, & Price, 2003), tendo sido as medidas utilizadas idênticas às já descritas anteriormente. Neste estudo para além do grupo placebo, os autores introduziram ainda um grupo nocebo, onde os procedimentos adotados visavam aumentar, ao invés de reduzir a dor. Todos os pacientes souberam à priori que iriam ser testados medicamentos que atenuavam e potenciavam a dor, medicamentos esses cuja eficácia já teria sido comprovada em estudos preliminares. Assim sendo, aos pacientes do grupo placebo, após a administração da substância, foi dito: “a substância que acabou de lhe ser dada é conhecida por reduzir substancialmente a dor em alguns pacientes” e aos pacientes do grupo nocebo referiu-se: “a substância que acabou de lhe ser dada é conhecida por aumentar significativamente a dor em alguns pacientes.”. Os pacientes que foram alocados na condição de história natural também foram alertados para o facto de não irem receber qualquer tratamento. Esta nuance alusiva à introdução das sugestões verbais explícitas resultou num efeito placebo significativo (diferença entre a condição placebo e a condição sem tratamento) que se refletiu não só nas classificações da intensidade da dor visceral e cutânea como também nas classificações de desagradabilidade da própria dor. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os níveis de dor na condição placebo e na condição fármaco. De facto, as sugestões verbais fornecidas para o alívio da dor nos estudos que se propõem estudar o mecanismo do placebo parecem ser tão eficazes que avolumam a magnitude da analgesia do placebo até ao nível da substância ativa, tal como se verificou com a lidocaína (Price *et al.*, 2007; Chung, Price, Verne, & Robinson, 2007; Craggs *et al.*, 2008; Kaptchuk *et al.*, 2008; Elsenbruch *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2012). Relativamente ao efeito nocebo, pareceu existir uma tendência de aumento da intensidade da dor e desagradabilidade na direção esperada, não obstante as classificações de dor na condição nocebo não se revelaram significativamente diferentes daquelas que se obtiveram na condição de história natural. Merece, contudo, ser sublinhado que a diferença na classificação da intensidade da dor visceral entre as condições nocebo e placebo, 20 minutos após o tratamento, foi de 3.9 unidades na VAS (0-10) e o tamanho do efeito desta diferença, mensurado pelo *d* de Cohen, foi de 2.27

(elevado). Estes achados são sugestivos de que as sugestões para alívio e aumento da dor podem modular de forma substancial a hiperalgesia encontrada em pacientes com SII.

Tendo em conta estes resultados, podemos hipotetizar que as expectativas e as emoções sejam fatores mediadores entre as sugestões verbais e a resposta ao placebo. Quando se ouve “este agente é conhecido por reduzir significativamente a dor em alguns pacientes”, a expectativa de níveis de dor mais baixos vai modular a percepção da dor, levando, inevitavelmente, à redução das emoções negativas e sintomatologia ansiosa (Flaten, Aslaksen, Lyby, & Bjorkedal, 2011; Price *et al.*, 2007; Brown, Seymour, Boyle, El-Deredy, & Jones, 2008; Keltner *et al.*, 2006; Koyama, McHaffie, Laurienti, & Coghill, 2005; Sawamoto *et al.*, 2000). Regressemos ao estudo de Vase e colaboradores (2003), o qual pretendia estudar os fatores que poderiam influenciar a resposta ao placebo. Os pacientes com SII foram também questionados (devendo responder numa escala VAS) sobre os níveis de dor esperados, desejo de alívio dessa mesma dor e níveis de ansiedade. Estas medidas foram obtidas logo após as sessões de tratamento (placebo ou lidocaína) e antes que a substância começasse a ter efeito. Os níveis de dor esperados e a ansiedade representaram 77% da variação dos níveis de dor após a administração do placebo, o que significa que expectativas positivas e a experiência de poucas emoções negativas são centrais para o efeito analgésico do placebo. Para além destes fatores potenciarem a resposta ao placebo, potenciam também a resposta ao fármaco – o efeito analgésico da lidocaína foi superior na presença das sugestões verbais explícitas – algo que foi corroborado por outros autores (Vase, Price, Verne, & Robinson, 2004; Vase, Robinson, Verne, & Price, 2003; Benedetti, 2009). Um aspeto interessante também demonstrado por estes estudos é que o efeito placebo tende a aumentar com o passar do tempo, enquanto os níveis de dor esperados, o desejo de alívio da dor e os níveis de ansiedade evoluem na direção oposta. Segundo os autores estes resultados poderão sugerir um carácter auto-reforçador do efeito placebo (Vase, Price, Verne, & Robinson, 2004; Price *et al.*, 2007; Vase, Norskov, Petersen, & Price, 2011).

De facto, excelentes evidências de que as expectativas e as emoções são fatores importantes na resposta ao placebo vêm dos estudos realizados no âmbito do efeito nocebo. Para induzir efeito nocebo, como ilustrado no estudo anterior, uma substância inerte do ponto de vista farmacodinâmico é administrada ao mesmo tempo que sugestões verbais de cariz negativo são concedidas ao indivíduo (e.g., sugestões de um aumento da dor). A título ilustrativo destaco o estudo de Colloca, Sigauco e Benedetti (2008), que

utilizou um procedimento nocebo em voluntários saudáveis, no qual sugestões verbais de estimulação dolorosa precediam a administração de estímulos táteis ou elétricos de fraca intensidade. Verificou-se que as sugestões verbais de cariz ansiogénico (que faziam prever níveis de dor elevados) eram suficientes para transformar estímulos táteis e elétricos de baixa intensidade em estímulos verdadeiramente dolorosos (classificações NPS elevadas). Estas verbalizações que possibilitam ao cérebro antecipar um resultado negativo podem, dados estes resultados, produzir efeitos hiperalgésicos (estímulos elétricos de baixa intensidade percebidos como estímulos de elevada intensidade) e alodínicos (estímulos táteis inofensivos percebidos como dolorosos).

A propósito da antecipação da dor e do seu papel na percepção da mesma, realço o estudo de Brown e colaboradores (2008). Os achados comportamentais obtidos, numa amostra de voluntários saudáveis, evidenciaram que quando estímulos laser de alta, média e baixa intensidade eram aplicados na região dorsal do antebraço do membro dominante numa ordem pseudoaleatória, a percepção desses estímulos era influenciada pelas sugestões verbais prévias que forneciam informação certa ou incerta acerca da intensidade do estímulo subsequente. Por outras palavras, a expectativa formulada inicialmente pelos indivíduos, gerida em função das pistas fornecidas, influenciou as classificações de intensidade da dor atribuídas pelos mesmos. As expectativas de dor elevada e baixa que coincidiam com a real sensação aumentaram e diminuíram, respetivamente, a percepção da dor. Nas condições previsíveis/certas, a pista que antecede o estímulo vai coincidir com a real sensação, pelo que a estimulação mais baixa é classificada como mais baixa e a estimulação mais alta é classificada como mais alta. Por outro lado, nas condições imprevisíveis/incertas (nas quais, no monitor, era projetada a palavra “unknown”), as diferentes intensidades são igualmente prováveis de ocorrer, cobrindo esta previsão uma vasta gama de possibilidades com uma média localizada no centro da escala de classificação. Logo, nestes casos, a estimulação mais intensa é classificada como mais baixa, enquanto a estimulação menos intensa é classificada como mais elevada. Desta forma se percebe porque é que não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre expectativas certas/incertas para estímulos de intensidade média. Estes resultados favorecem a perspetiva Bayesiana de percepção da dor (Kersten, & Yuille, 2003; Friston, 2005; Wager, 2005), a qual nos permite sugerir que uma parte do efeito placebo e nocebo pode dever-se à integração que o nosso cérebro faz

da expectativa prévia com a evidência sensorial corrente, isto com o intuito de estabelecer uma inferência perceptiva ótima (cf. *Figura 1*).

2.1.2 Bases neurais da resposta ao placebo

Vários estudos com ressonância magnética funcional (fMRI) registaram ativação de diversas regiões do cérebro durante a antecipação da dor, regiões que se pensa contribuam para os circuitos modulatórios descendentes, tais como o córtex do cíngulo anterior (desempenha um papel crítico no controlo cortical do tronco cerebral), o córtex pré-frontal (com especial ênfase para a região dorsolateral, envolvida na seleção de respostas possíveis e supressão das inapropriadas), o córtex insular e o hipocampo (Koyama *et al.*, 1998, 2005; Chua *et al.*, 1999; Ploghaus *et al.*, 2001; Sawamoto *et al.*, 2000; Porro *et al.*, 2002, 2003; Lorenz *et al.*, 2005; Keltner *et al.*, 2006; Faria, Fredrikson, & Furmark, 2008; Petrovic, Kalso, Petersson, & Ingvar, 2002). O hipocampo, curiosamente, também tem estado diretamente associado à sintomatologia ansiosa, uma vez que a sua atividade é reforçada quando o indivíduo está perante estímulos iminentes e, conseqüentemente, geradores de ansiedade (Ploghaus *et al.*, 2001). Outro estudo relevante foi o de Koyama e colaboradores (2005) que verificou que à medida que a magnitude da dor esperada aumentava, aumentava também a atividade no tálamo, na insula, no córtex pré-frontal e no córtex do cíngulo anterior. Pelo contrário, quando as expectativas de dor eram baixas, redução na atividade do córtex somatossensorial, insula e córtex do cíngulo anterior eram visíveis. Os mesmos resultados foram encontrados em estudos que utilizaram EEG (Brown, Seymour, El-Deredy, & Jones, 2008; Brown *et al.*, 2008), os quais validam que a expectativa é um bom preditor da subsequente percepção da dor. Esta técnica de monitorização eletrofisiológica, por revelar uma maior resolução temporal, foi também adotada por Watson e colaboradores (2007) que foram os primeiros autores a mostrar evidências que comprovam que a analgesia provocada por placebo é um verdadeiro fenómeno fisiológico em que as respostas corticais à dor (amplitude do componente P2 do Laser-Evoked Potential (LEP)) encontram-se diminuídas. Morton e colaboradores (2010), utilizando a mesma técnica, com uma amostra de voluntários saudáveis, mostraram que a resposta experimental ao placebo está associada a reduções no *stimulus preceding negativity* (SPN). O SPN é considerado uma medida *top-down* do processamento cognitivo, refletindo um estado de antecipação (perceptivo e emocional) que tem início poucos segundos antes da apresentação do estímulo (Brunia, & van Boxtel, 2001; Kotani *et al.*, 2003; Ohgami *et al.*, 2006, Poli *et al.*, 2007). No estudo de Morton *et*

al. (2010), o placebo experimental foi induzido num grupo de indivíduos saudáveis, tendo-lhes sido fornecido um *sham treatment* (i.e., um creme) para a pele, cujo poder analgésico foi bastante enaltecido pelos investigadores. O estudo contou ainda com um grupo de controlo que passou pelo mesmo procedimento, não obstante este grupo foi informado de que o creme administrado não continha qualquer efeito na redução da dor. Nesta primeira sessão, ao contrário daquilo que seria expectável, nenhuma redução no SPN foi visível, assim como não se evidenciaram quaisquer correlações entre as alterações no SPN e as alterações na dor percebida (mensurada numa escala NPS de 11 pontos) como resultado do *sham treatment*. Segundo os autores estes resultados poderiam ser sugestivos da persistência de emoções negativas como o medo e a ansiedade e/ou o reflexo da falta de confiança nas sugestões verbais a respeito do poder analgésico do tratamento. O procedimento foi repetido após um intervalo mínimo de duas semanas. Nesta segunda sessão, o SPN foi substancialmente reduzido no grupo sujeito ao *sham treatment*. A redução verificou-se antes e após a aplicação do creme, contudo a redução mais acentuada foi registada após a aplicação, o que significa que o tratamento levou a que a antecipação da dor se tornasse menos saliente, tornando o indivíduo mais capaz para suportar a ideia de dor iminente. Estes resultados podem, por um lado, ser indicativos de uma maior confiança no efeito analgésico do tratamento, tendo os indivíduos já experienciado na primeira sessão os seus benefícios. Por outro lado, como já temos vindo a discutir, as emoções são aqui um fator relevante e, possivelmente, mediadoras da resposta ao placebo. Morton *et al.* (2010) mostraram-nos também que reduções da sintomatologia ansiosa precediam as maiores reduções da atividade antecipatória nesta última sessão e que o otimismo disposicional, um traço cognitivo valoroso, se encontrava correlacionado com as alterações na sintomatologia ansiosa, no SPN e no LEP (N2/P2) em ambas as sessões.

2.2. Aspetos metodológicos na investigação do placebo

2.2.1 Um novo braço de estudo

Com o surgimento dos ensaios clínicos duplamente cegos e randomizados (RCT), o placebo passa a ser considerado uma unidade funcional, um agente inerte (e.g., comprimidos de açúcar, injeções salinas) utilizado em tratamentos fictícios (ou *sham treatments*) (Harrington, 1997) que servem como termo de comparação a fim de se comprovar a eficácia de um novo medicamento/agente ativo. Neste contexto, os placebos são utilizados como condições de controlo onde o único objetivo é perceber se o

medicamento é mais eficaz do que o placebo na redução da dor. Ao utilizarem-se apenas dois grupos – um experimental e outro de controlo – fatores relacionados com a administração do placebo (e.g., a relação entre o participante e o examinador, as expectativas face ao tratamento), com a patologia em estudo e com a metodologia adotada (e.g., remissão espontânea, regressão à média) não são devidamente controlados, o que certamente não ajuda a compreender o que é um placebo (Benedetti, 2008; Colloca, Flaten, & Meissner, 2014; Krogsbøll, Hróbjartsson, & Gøtzsche, 2009). Vale a pena salientar que o facto da dor diminuir após a administração de um placebo não é evidência suficiente de uma resposta analgésica do mesmo (Colloca, & Miller, 2011). Qualquer condição ou sensação dolorosa tem a sua própria dinâmica, incluindo flutuações/variações espontâneas. Se um placebo for administrado quando os níveis de dor são elevados, que é muitas vezes o caso quando os pacientes ingressam num ensaio clínico, não é possível inferir se a redução da dor se deveu ao tratamento (i.e., *sham treatment*) ou ao curso/história natural da patologia (Benedetti, 2009; Benedetti *et al.*, 2011). À medida que o interesse pelo estudo do efeito placebo se foi solidificando, foi-se percebendo que na ausência de um braço de estudo onde os sujeitos nada fizessem (i.e., um “*no-treatment group*” ou “*empty group*”) não era possível, realmente, determinar e caracterizar o efeito placebo. Este efeito corresponderia, pois, à diferença nos níveis de dor entre o grupo não sujeito ao tratamento e o grupo tratado com placebo ou, se estivermos a falar de amostras emparelhadas, entre uma condição não tratada e uma condição tratada com placebo (como acontece em estudos cruzados) (cf. *Figura 2*) (Vase, Price, Verne, & Robinson, 2004; Levine, Gordon, & Fields, 1978).

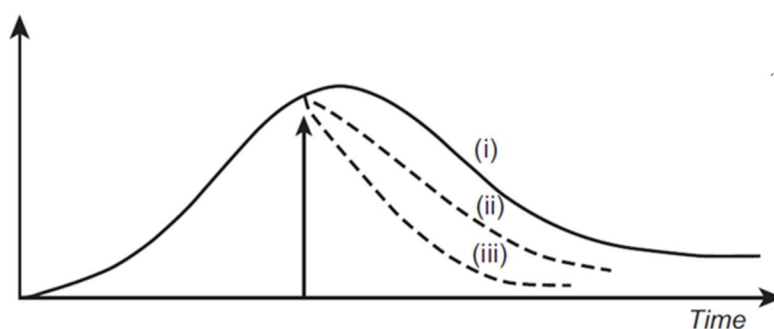


Figura 2. Esquema representativo da evolução dos níveis de dor em função do tempo em três braços de estudo: (i) grupo sem tratamento; (ii) grupo tratado com placebo; (iii) grupo tratado com substância ativa.

No seguimento do que temos vindo a discutir, Henry Beecher foi um dos primeiros autores a realizar uma meta-análise a propósito do efeito placebo, numa obra intitulada “*The Powerful Placebo*” (Beecher, 1955). Neste trabalho foram incluídos 15

ensaios clínicos que cobriam um total de nove patologias, incluindo três no espectro da dor. Em todos eles o placebo era visto como uma substância farmacologicamente inerte e a sua eficácia era calculada fazendo a diferença entre o antes e o depois do tratamento. Na altura em que foi realizada esta meta-análise os ensaios envolviam apenas dois grupos – um ao qual era administrado o fármaco e o outro ao qual era administrado o placebo, funcionando este último como controlo. Em 15 ensaios, englobando um total de 1082 pacientes, Beecher constatou que os placebos tiveram uma eficácia média e significativa de 35.2%, argumentando que os mesmos deveriam ser utilizados com maior frequência na prática clínica. Como já mencionado anteriormente, o alívio da dor seguido da administração de um placebo deve ser cuidadosamente interpretado, podendo conduzir-nos a interpretações erróneas de causa-efeito, o que torna impossível a tarefa de estimar a magnitude do real efeito placebo. Estas e outras imprecisões metodológicas têm sido apontadas e discutidas cientificamente ao longo da história e da investigação nesta área (Shapiro, & Morris, 1978; Wall, 1992; Kienle, & Kiene, 1997; Enck, Bingel, Schedlowsky, & Rief, 2013), contudo ainda permanece a teoria de que aproximadamente um terço dos pacientes respondem favoravelmente ao placebo.

Mais recentemente, a metanálise de Hróbjartsson e Gøtzsche (2001) permitiu-nos um cálculo mais preciso da magnitude do efeito placebo com a inclusão de estudos que, metodologicamente, adicionavam um novo braço controlo, necessário para determinar que percentagem dos efeitos não-específicos poderiam ser atribuídos à variação espontânea da sintomatologia. A meta-análise envolveu, no total, 114 estudos que abrangeram 40 patologias, incluindo a dor. Hróbjartsson e Gøtzsche consideraram três tipos de placebo: (1) farmacológico (e.g., um comprimido), (2) físico (e.g., *sham treatment*), e (3) psicológico (e.g., instruções verbais), juntamente com diferentes tipos de resultados: binário (e.g., proporção de indivíduos com dor e sem dor) versus contínuo (e.g., intensidade de dor percebida). O efeito placebo resultante de resultados de cariz subjetivo e contínuo, sobretudo no contexto de alívio da dor (i.e., a dor era avaliada recorrendo à VAS), revelou-se estatisticamente significativo (por comparação à condição no-treatment). As variações na magnitude do efeito placebo foram parcialmente atribuídas aos protocolos adotados pelos ensaios clínicos e ao facto dos pacientes serem ou não informados sobre a inclusão de placebos. O que os autores verificaram foi um maior efeito placebo em estudos onde os pacientes não eram informados de que iriam receber uma intervenção placebo. Dado que os resultados estatisticamente significativos

se concentraram nas medidas subjetivas de dor, os autores alertaram para a presença de um provável viés no relato da dor: provavelmente, os que recebiam placebo acreditavam que estavam a receber uma intervenção de tratamento ativa, enquanto os indivíduos do grupo sem tratamento sabiam que não estavam a receber tratamento. Estas conclusões permaneceram nas metanálises seguintes realizadas pelos mesmos autores (Hróbjartsson, & Gøtzsche, 2006, 2010), tendo o efeito placebo no espectro da dor variado de negligenciável a clinicamente relevante, mesmo entre ensaios com aparente baixo risco de enviesamento. A heterogeneidade revelada na resposta ao placebo, mensurada nos vários ensaios, foi parcialmente atribuída pelos autores às diferentes metodologias utilizadas, designadamente à forma como os ensaios foram conduzidos e como os participantes foram informados dos objetivos e procedimentos necessários para os atingir (Hróbjartsson, & Gøtzsche, 2010).

Vase e colaboradores (2002) realizaram, também, duas importantes metanálises que foram reunidas num único estudo. Tal como nos estudos supramencionados, para que fosse possível calcular a analgesia derivada do tratamento com placebo, este também contemplou apenas trabalhos que incluíssem grupos sem tratamento. A primeira metanálise continha, então, ensaios clínicos duplamente-cegos e randomizados, onde o placebo era utilizado como condição de controlo, enquanto a segunda meta-análise incluía investigações em torno do mecanismo inerente ao placebo, o que significa que nestas o placebo era um tratamento. Ora, nos vinte e três ensaios que constituíam a primeira metanálise foi encontrado um pequeno, mas significativo efeito placebo, resultados que vão ao encontro dos encontrados por Hróbjartsson e Gøtzsche. Já na segunda metanálise, que contemplou catorze estudos que se propunham caracterizar o efeito placebo, Vase e colaboradores encontraram um efeito placebo bastante mais expressivo e igualmente significativo. De facto, o papel desempenhado pelo placebo na investigação revelou-se absolutamente decisivo nestes resultados, i.e., quando o placebo era um controlo, a magnitude do efeito era menos expressiva, ao contrário do que acontecia quando este constituía um tratamento. Estes dados fazem até sentido considerando os procedimentos adotados numa e noutra metodologia. Por exemplo, quando estamos a avaliar a eficácia de um medicamento e temos um grupo placebo a figurar um controlo (e eventualmente um *no-treatment*, como foi o caso), geralmente é transmitido via consentimento informado “*será solicitado a tomar uma pílula de *um qualquer analgésico* ou de placebo*” o que leva à criação de expectativas ambíguas face às consequências do

respetivo tratamento. Este é um método destinado a controlar o efeito placebo, não a otimizá-lo. Por outro lado, quando o placebo é um tratamento, o objetivo é estudá-lo e entender que variáveis são capazes de o despoletar, havendo frequentemente, nas devidas sessões de tratamento, sugestões verbais explícitas por parte do examinador “*a eficácia deste medicamento já foi várias vezes comprovada, reduzindo significativamente a dor*” ou procedimentos de condicionamento mediados pela expectativa (Kirsch, 2004; Williams-Stewart, & Podd, 2004; Colloca, & Benedetti, 2005, 2006). Estes métodos levam ao desenvolvimento de expectativas mais claras e tangíveis de redução da dor, o que resulta num efeito analgésico maior. Estes resultados foram replicados por outros estudos que se seguiram (Vase, Price, Verne, & Robinson, 2004; Price, Riley, & Vase, 2003).

2.2.2 Implicações dos *designs* na resposta ao placebo

Decisivos e moduladores dos *outcomes* associados aos fatores psicológicos, com um importante impacto na resposta ao placebo, são os *designs* adotados pelos investigadores. Quando se pretende comparar grupos diferentes (*design* entre sujeitos), os participantes, numa fase inicial, são distribuídos aleatoriamente por um grupo de controlo (*no-treatment* ou *natural history group*) e um grupo placebo, sendo o efeito placebo mensurado pela diferença padronizada dos níveis de dor entre os dois grupos após a administração do placebo. Outra hipótese são os *designs* com amostras emparelhadas. Neste caso, temos um mesmo grupo de indivíduos que num determinado momento constitui o grupo *no-treatment* e noutra o grupo placebo. Este *design* tem vantagens claras, (1) maior potência estatística dado que torna menos provável que uma diferença real entre as duas condições permaneça indetetável, (2) admite uma amostra mais pequena e com menos custos associados e, talvez a mais importante, (3) a resposta ao placebo pode ser determinada, para cada participante, calculando a diferença entre os níveis de dor desse mesmo indivíduo na história natural e na condição placebo (i.e., utiliza-se o próprio indivíduo como controlo de si mesmo), algo que não é possível com amostras independentes. Por outro lado, quando se trabalha com amostras emparelhadas alguns fatores devem ser considerados aquando da interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, a ordem das condições, a qual tem sido documentada na literatura como uma variável determinante no efeito placebo (Lyby, Aslaksen, & Flaten, 2010, 2011; Fuentes, Armijo-Olivo, Magee, & Gross, 2011). O que se verifica é que quando a administração do placebo precede a história natural o efeito placebo tende a ser muito

baixo ou inexistente. Pelo contrário, quando a condição placebo sucede a história natural o efeito placebo tende a revelar-se superior. Flaten, Meissner e Colloca (2014) acreditam que este fenómeno se deva aos níveis mais elevados de stress e prevalência de emoções negativas (que reduzem a neurotransmissão endógena de opióides) no dia em que se dá início ao estudo, o que consequentemente aumenta a sensibilidade à dor e diminui a tolerância à mesma. Posteriormente, quando o indivíduo toma conhecimento dos procedimentos a que será exposto, quando já está familiarizado com os instrumentos e com a intensidade de dor que estes permitem gerar, os níveis de dor habitualmente diminuem e a tolerância aumenta no decorrer da experiência. Está documentado, também, que em estudos cruzados os indivíduos que começam com o tratamento placebo respondem melhor ao mesmo do que os que começam com o fármaco. Segundo Fuentes e colaboradores (2011) isto poderá dever-se ao facto dos primeiros não terem sido expostos previamente ao fármaco e, por conseguinte, acreditarem que o efeito associado ao placebo advém de uma intervenção verdadeiramente ativa e eficaz. E é desta forma, compreendendo estas interações, que conseguimos aprender mais sobre o cérebro, sobre a influência das nossas emoções, expectativas e mecanismos de aprendizagem na modulação da dor (Colloca, & Benedetti, 2005; Benedetti, Carlino, & Pollo, 2011).

Capítulo 3

3. Objetivos e Hipóteses

O presente estudo, realizado no âmbito de uma investigação mais ampla, propõe-se avaliar se a introdução do braço de estudo, denominado *no-treatment* ou *empty-arm*, melhora a nossa capacidade de prever o efeito placebo numa amostra de voluntários saudáveis (n=51). Por outras palavras, pretende-se perceber como é que a introdução deste novo braço vai modificar o impacto do placebo, sendo este o principal objetivo do presente trabalho. Adicionalmente, definem-se como objetivos secundários os seguintes: (2) comparar os resultados nos parâmetros de sensibilidade à dor em indivíduos com expectativas face ao tratamento positivas e negativas, altas e baixas; (3) analisar se a resposta ao placebo difere consoante a sequência das sessões de tratamento (i.e., Placebo-Fármaco/Fármaco-Placebo). Assim, considerando estes objetivos, procedeu-se à formulação das seguintes hipóteses:

Hipótese 1. Considerando o *empty arm* evidencia-se um efeito placebo significativo num maior número de medidas.

Hipótese 2. Os indivíduos com expectativas positivas mais elevadas apresentam menor sensibilidade à dor após o tratamento.

Hipótese 3. Os indivíduos com expectativas negativas mais elevadas apresentam maior sensibilidade à dor após o tratamento.

Hipótese 4. Aqueles que na primeira sessão de tratamento recebem placebo serão, comparativamente àqueles que começam com o fármaco, mais responsivos ao placebo.

4. Contribuição e relevância do estudo

O efeito placebo é um fenómeno que nos ajuda a entender melhor o cérebro, a forma como este se adapta e responde perante determinados contextos. Na área da dor, este efeito é difícil de mensurar, exigindo, por isso, metodologias rigorosas e o controlo de variáveis (internas e externas ao indivíduo) que facilmente conseguiriam mimetizar a resposta ao placebo. A determinada altura, em contexto experimental, o placebo começou a ser utilizado também como um tratamento, o que levou à necessidade de introdução de outro grupo denominado *empty arm*, que na literatura é também apelidado de *no-treatment group* ou *natural history group*.² Este grupo permitiria avaliar o real efeito placebo, comparando-se aqueles que teriam sido os *outcomes* num e noutra grupo, bem como investigar fatores que o poderiam influenciar. Este estudo prima em adotar esta metodologia, este paradigma experimental, e em estudar a resposta ao placebo numa amostra de voluntários saudáveis. Pretende-se comprovar que mesmo com uma amostra de indivíduos saudáveis é imperial atender-se à evolução da sintomatologia no decorrer da investigação.

Existem várias razões para se estudar o efeito placebo, entre as quais destaco três: (1) se percebermos como é que o nosso corpo, por si só, é capaz de reduzir a dor, seremos capazes de desenvolver novos tratamentos, investigar novas soluções, que tirem partido do potencial dos sistemas endógenos na redução da dor em diversas patologias; (2) se compreendermos o efeito placebo, os fatores que o influenciam, teremos mais

² Mesmo que não se veja o placebo como um tratamento, mas “apenas” como um controlo, o *empty arm* continua a ser muito importante para se inferir acerca do real efeito do placebo.

ferramentas para criar as condições/a “atmosfera” necessária com vista a maximizar o seu potencial terapêutico; e, por fim, (3) um braço placebo é absolutamente fundamental, assim como um *empty arm*, para se avaliar o real efeito gerado por um determinado fármaco que se pretenda testar, sem estes dois braços de estudo, o efeito da substância ativa não será caracterizado com suficiente rigor.

5. Metodologia

5.1. Tipologia de estudo

O presente estudo é de natureza exploratória e retrospectiva, uma vez que resulta da análise de dados recolhidos previamente, em contexto de investigação.

Para o presente trabalho, foi utilizada uma base de dados antes construída a partir de casos observados no Laboratório de Inovação em Dor da Universidade de Haifa, no âmbito de um projeto de dissertação, projeto esse aprovado pela Comissão de Ética da própria instituição (Aprovação nº 016/18). Para a presente investigação, foram selecionados, da base de dados supramencionada, os casos de interesse, de acordo com os objetivos delineados. De notar que o *design* adotado foi um *design* intrasujeitos, pelo que a amostra foi utilizada como controlo de si mesma.

5.2. Amostra

A amostra foi obtida mediante um procedimento de amostragem não probabilístico de conveniência, que incluiu 51 voluntários saudáveis recrutados nas Universidades locais de Haifa. Todos os participantes concederam o seu consentimento informado (cf. Apêndice I).

Os participantes foram incluídos no estudo depois de satisfazerem os seguintes critérios de elegibilidade: (1) idade superior a 18 anos; (2) ausência de qualquer patologia de dor aguda ou crónica; (3) ausência de patologia neurológica e/ou psiquiátrica; (4) ausência de medicação crónica, exceto contraceptivos orais. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) gravidez atual ou amamentação; (2) presença de qualquer infeção persistente ou grave com duração de 30 dias; (3) diagnóstico formal de perturbações psiquiátricas; (4) qualquer condição médica não controlada (e.g., diabetes *mellitus*, doença cardíaca isquémica instável, entre outras); (5) história prévia ou sinais de doença desmielinizante; (6) utilização prévia de ibuprofeno e presença de sensibilidade ao mesmo e (7) incapacidade para fornecer consentimento informado, para comunicar e entender o propósito e instruções facultadas no decorrer do estudo.

5.3. Instrumentos e Medidas

Avaliação Experimental da Dor

QST. A bateria do QST inclui várias medidas. No presente trabalho serão apenas mensuradas a tolerância à dor por pressão (*Pressure Pain Tolerance, PPTol*) e respetivos

limiares (*Pressure Pain Threshold*, PPT), bem como os limiares de dor térmica com estimulação fria e quente (*Cold Pain Threshold*, CPT; *Head Pain Threshold*, HPT) (cf. *Tabela 1*). Será também mensurada a dor tónica.

Tabela 1 - Componentes da Bateria do Quantitative Sensory Testing (QST).

Teste	Parâmetro do QST	Procedimento de aplicação	Codificação de dados	
Limiares de dor térmica	CPT	<i>Cold Pain Threshold</i>	Aplicação de estímulos frios numa área cutânea de 3 x 3 cm ² , <i>baseline</i> t°=32°C; a temperatura diminui a 1°C/s, TSA 2001-II (MEDOC, Israel)	Média das 3 medidas repetidas
	HPT	<i>Heat Pain Threshold</i>	Aplicação de estímulos quentes numa área cutânea de 3 x 3 cm ² , <i>baseline</i> t°=32°C, a temperatura aumenta a 1°C/s, TSA 2001-II (MEDOC, Israel)	Média das 3 medidas repetidas
Limiares de dor de pressão	PPT	<i>Pressure Pain Threshold</i>	Aplicação de estímulos de pressão bruta no músculo tenar na região da palma da mão; Commander Algometer, JTECH Medical, Midvale, Utah	Média das 3 medidas repetidas

Limiares da dor térmica (CPT; HPT). Recorrendo ao equipamento MEDOC TSA II, *Thermal Sensory Analyzer II*, procedeu-se à aplicação de três estímulos térmicos na região ventral do antebraço do membro não dominante do indivíduo. O local de estimulação ia variando para evitar efeitos periféricos, mas sempre na região ventral do antebraço. A intensidade *baseline* de cada estímulo foi de 32°C. Para evitar danos nos tecidos, utilizou-se o protocolo de limites, que apresenta uma temperatura de corte pré-estabelecida para todos os testes, 50 °C para o calor e 0 °C para o frio. A cada estimulação, o sujeito foi solicitado a pressionar um botão quando a estimulação começasse a tornar-se dolorosa. Os limiares da dor térmica correspondem à média das três intensidades, registadas quando o indivíduo começa a sentir dor.

Limiares e tolerância à dor mecânica (PPT; PPTol). Recorrendo ao dispositivo AlgoMed (Medoc, Ramat Yishai, Israel), procedeu-se à aplicação de quatro estímulos de pressão no músculo tenar na região da palma da mão do membro dominante do indivíduo. A cada estimulação, o sujeito foi solicitado a pressionar um botão quando a estimulação começasse a tornar-se dolorosa. O local de estimulação ia variando para evitar efeitos periféricos, mas sempre na região do músculo tenar. Os limiares da dor por pressão correspondem à média das três intensidades (em KPa), registadas quando o indivíduo começou a sentir dor. À quarta estimulação, o sujeito foi solicitado a pressionar o botão quando a estimulação se tornasse insuportável. A tolerância corresponde à intensidade do estímulo expressa quando o sujeito interrompeu a estimulação (em KPa).

Intensidade da dor por calor tónico. A dor foi induzida tonicamente por três estímulos térmicos (44°, 46.5° e 48°C) na região ventral do antebraço do membro não dominante. Cada estímulo partiu de uma temperatura basal de 32°C (com uma taxa de 8°C/s) e teve duração de 20 segundos. O intervalo entre estímulos foi igualmente de 20 segundos. O local termodinâmico foi reajustado entre estímulos para evitar hipersensibilidade. O experimentador solicitou ao participante para avaliar a dor após 2, 10 e 20 segundos do início de cada um dos três estímulos numa escala NPS de 1 a 100. No final, foi calculada a média dos três registos para cada intensidade de estimulação (i.e., para a dor leve – 44°C, dor moderada – 46.5°C e dor severa – 48°C).

Indução do Efeito Placebo. Entre a primeira parte e a segunda parte da 5^a/6^a sessão (cf. protocolo experimental representado na *Figura 3*), após a aplicação do primeiro conjunto de estímulos, o experimentador deu uma pílula ao participante, referindo que a mesma seria um analgésico poderoso, cuja eficácia já teria sido comprovada previamente.

Avaliação Clínica

Questionário Sociodemográfico. Foi pedido aos participantes que indicassem o seu nome, contacto, idade, nível de escolaridade, lateralidade, religião, país de nascimento (bem como o dos seus progenitores), estado civil, ocupação profissional, altura e peso para cálculo do índice de massa corporal. Foram também questionados se sentiram dor na última semana e no último mês, sendo em caso afirmativo, solicitada a causa da dor (se conhecida) e uma classificação da sua intensidade numa escala de 0 (sem

dor) a 100 (a pior dor imaginável). Para os participantes do sexo feminino foi questionado o primeiro dia do último período menstrual (cf. Apêndice II).

The Body Awareness Questionnaire (BAQ). O BAG, desenvolvido por Shields, Mallory e Simon (1989), avalia a sensibilidade do indivíduo perante os seus próprios ciclos e ritmos somáticos, incluindo a sua capacidade para detetar pequenas alterações no funcionamento normal e para antecipar reações corporais em determinados contextos do dia-a-dia. A versão original contém 18 itens que deverão ser classificados pelo indivíduo numa escala Likert de 7 pontos desde “não tem nada a ver comigo” até “tem tudo a ver comigo”. A análise fatorial realizada pelos autores revelou quatro subdomínios não pontuados separadamente: (1) Atenção a respostas e alterações nos sistemas corporais (e.g., “Eu noto diferenças na forma como o meu corpo reage a vários alimentos.”); (2) Antecipar reações corporais (e.g., “Eu consigo prever com precisão a que altura do dia a falta de sono se refletirá.”); (3) Ciclo sono-vigília (e.g., “Parece existir uma altura “certa” para me ir deitar à noite.”); e (4) Antecipar início de doença (e.g., “Eu sei quando tenho febre, sem ter de medir a temperatura.”). Vários estudos têm apoiado, fortemente, a fiabilidade, validade convergente e discriminante deste instrumento, propriedades já reveladas na publicação de 1989.

Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS). A resposta/adesão de um indivíduo ao tratamento pode ser influenciada pelas expectativas que o próprio desenvolve face ao mesmo. No contexto de investigação, a influência da expectativa dos participantes (muitas vezes de natureza multifatorial) pode fazer com que a distinção entre o efeito do fármaco e do placebo se torne difícil de avaliar. Existe, por isso, necessidade de uma ferramenta que preveja prospectivamente os efeitos da expectativa sobre os resultados que advém do tratamento. Uma dessas ferramentas é a SETS (Younger *et al.*, 2012). Esta escala tem 10 itens, dos quais os primeiros seis deverão ser classificados pelo sujeito numa escala Likert de 7 pontos desde “discordo fortemente” até “concordo fortemente”. Estes seis itens incluem crenças/expectativas positivas (e.g., “O tratamento vai ser completamente eficaz.”) e negativas (e.g., “Tenho medo deste tratamento.”) em relação ao tratamento. No que respeita aos quatro itens adicionais, existem perguntas abertas e de escolha múltipla que permitem validar as expectativas positivas e negativas associadas ao tratamento disponibilizado (“Que benefícios (se algum) espera que este tratamento lhe traga?” ou “Que efeitos negativos (se algum) espera que ocorram com este tratamento?”).

5.4. Procedimentos

O presente trabalho utilizou dados recolhidos previamente. Para o efeito, foi pedida autorização a Ehab Matta (quem recolheu a amostra) e ao Professor Orientador, Doutor Roi Treister. Como já foi salientado, o presente estudo integra uma investigação mais ampla, pelo que se procedeu à seleção dos casos com maior interesse de acordo com os objetivos delineados previamente. Assim, dos 100 participantes que constituíam a amostra, apenas 51 foram selecionados, dado que os restantes 49 foram submetidos a uma intervenção, da qual resultariam outras variáveis que neste estudo se decidiu não incluir. Na *Figura 3* está representado todo o protocolo experimental que inclui as tarefas, exatamente pela ordem em que os participantes as executaram. Podemos dividir toda a investigação em duas fases e seis sessões. A primeira fase inclui quatro sessões.

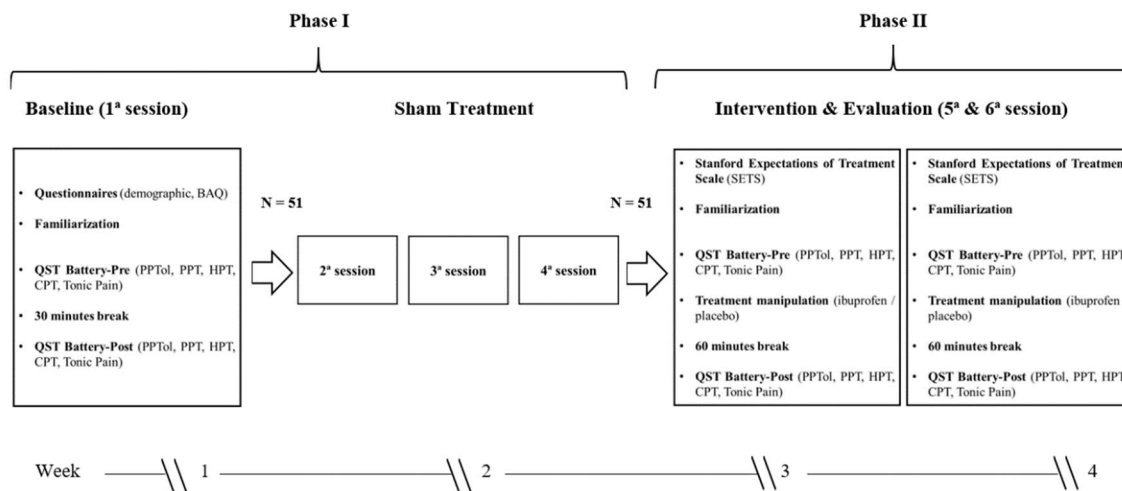


Figura 3. Protocolo experimental. O estudo incluiu duas fases: Uma fase com desenvolvimento paralelo, não cego, e uma fase de avaliação cruzada e duplamente cega.

Na primeira sessão, os participantes foram recebidos, pela primeira vez, no Laboratório de Inovação em Dor da Universidade de Haifa e convidados a preencher o consentimento informado, bem como o questionário sociodemográfico (cf. Apêndice I e II). Para além deste instrumento, foi administrado o *Body Awareness Questionnaire* (BAQ). Seguiu-se uma fase de familiarização onde foram fornecidas explicações detalhadas acerca do objetivo da visita, as quais eram complementadas com a exposição a estímulos dolorosos, a fim de ambientar os participantes aos estímulos e escalas com os quais trabalharíamos. Posteriormente, foi aplicada a bateria do QST, uma bateria destinada a recolher dados relevantes e de diferentes modalidades (e.g., térmica, de pressão) no âmbito da sensibilidade à dor. Neste sentido, foram avaliados os seguintes parâmetros: tolerância à dor de pressão (PPTol), limiares da dor de pressão (PPT) e

térmicos para estímulos frios e quentes (CPT e HPT, respetivamente). Foi ainda pedido aos participantes para classificarem a intensidade da dor perante estímulos com 44, 46.5 e 48°C, recorrendo a uma escala numérica de dor (NPS) que variava de 0 (“sem dor”) a 100 (“a pior dor que se pode imaginar”). Aguardou-se trinta minutos e voltaram-se a aplicar os testes de sensibilidade à dor para que se pudesse ter um antes e depois sem tratamento (aquele que constituirá o nosso *empty arm*).

De seguida, os 51 participantes foram submetidos a um *sham treatment*, que consistia na aplicação de estímulos dolorosos na região do antebraço, os quais eram classificados quanto à sua intensidade pelos sujeitos, utilizando a escala já mencionada. Após esta classificação, os investigadores não forneciam qualquer *feedback* acerca do desempenho do participante (i.e., se se aproximava ou não da real intensidade aplicada). Este *sham treatment* (que não foi desenhado para produzir uma maior precisão no relato da dor) teve duração de uma semana. Após essa semana, os participantes entraram na segunda fase do estudo, constituída pelas duas últimas sessões. Nesta fase, registou-se a desistência de 4 participantes, pelo que apenas 47 participantes entraram, então, num estudo cruzado, duplamente-cego, com aleatorização pelo grupo de tratamento com placebo ou fármaco. Um investigador alheio ao processo de avaliação procedeu à distribuição aleatória dos participantes. Todos os sujeitos participaram em duas sessões (sessões 5 e 6, respetivamente), cada uma das quais incluiu um tratamento diferente (ibuprofeno ou placebo). Em ambas as sessões os participantes começaram por preencher o SETS, instrumento que prevê, prospectivamente, os efeitos da expectativa sobre os resultados que irão advir do tratamento. Os indivíduos foram, novamente, submetidos à bateria do QST, tal como ocorreu na primeira sessão (*baseline*). Após esta etapa, os participantes receberam uma pílula de ibuprofeno ou de placebo. Em ambos os casos o experimentador revelava que a substância que estariam prestes a tomar consistia num analgésico poderoso, cuja eficácia já teria sido comprovada previamente. Cerca de sessenta minutos depois, os sujeitos foram submetidos a todos os testes de dor, mais uma vez. No final da experiência, cada participante recebeu uma compensação monetária pela sua participação.

5.5. Técnicas de análise de dados

A análise estatística foi efetuada com recurso à versão 25.0 do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Em primeiro lugar, recorreu-se a estatística descritiva, designadamente a medidas de tendência central (média; moda) e de dispersão

(desvio-padrão), com o intuito de caracterizar a amostra quanto às variáveis sociodemográficas e aos resultados da avaliação de sensibilidade à dor nos diferentes momentos (pré e pós-teste). Para a caracterização das distribuições das variáveis dependentes foram utilizados testes para avaliar os pressupostos da normalidade (Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk em amostras com $n < 50$). Nas análises subsequentes, a seleção de estatística paramétrica e não paramétrica esteve, assim, dependente da confirmação ou infirmação dos pressupostos de validação supramencionados. Com o intuito de calcular o Δ *Baseline*, Δ *Placebo* e Δ *Fármaco* subtraiu-se o pré ao pós ou o pós ao pré, consoante a medida. Apenas o CPT (estimulação térmica com recurso a estímulos frios) e as intensidades (44, 46.5 e 48°C) exigiram esta última fórmula. Esta nuance nas fórmulas para o cálculo dos deltas foi introduzida como forma dos valores positivos representarem sempre uma redução da sensibilidade à dor (analgesia) e vice-versa. O Δ *Placebo difference*, também denominado por placebo líquido, foi calculado subtraindo o Δ *Baseline* ao Δ *Placebo*, como forma de retirar ao efeito placebo as alterações ocorridas na ausência de qualquer tratamento. Já a diferença de tratamento (DT) foi calculada subtraindo ao Δ *Fármaco* o Δ *Placebo*. Este cálculo tem por base a premissa de que a eficácia de qualquer medicamento advém, também, de todo um contexto e todo um conjunto de expectativas que se vão elaborando a respeito do seu efeito. Com vista a apurar diferenças nos índices de sensibilidade à dor nos diferentes momentos de avaliação (pré e pós) foram utilizados testes de Wilcoxon, alternativa não paramétrica ao teste *t-Student* para amostras emparelhadas. Procedeu-se, ainda, ao cálculo da magnitude do efeito terapêutico recorrendo ao *d* de Cohen, que consiste na divisão da média do DT pelo respetivo desvio-padrão. Considera-se que a magnitude do efeito permite dar significado aos resultados dos testes estatísticos, enfatizando o seu poder e validade.

Com o objetivo de determinar se haveria diferenças na resposta ao tratamento consoante a sequência atribuída (placebo-fármaco ou fármaco-placebo) realizaram-se testes de Mann-Whitney (U) para todas as medidas do QST.

Com o intuito de comparar os resultados nos parâmetros de sensibilidade à dor em indivíduos com expectativas altas e baixas (em ambas as valências, i.e., positivas e negativas) foram também efetuados testes de Mann-Whitney.

Por fim, para investigar relações entre as variáveis sociodemográficas recolhidas (e.g., dor sentida na última semana/mês; idade, escolaridade, BAQ), e os deltas calculados

foram realizadas correlações de Spearman, exceto para o género, onde foram realizadas correlações ponto-bisserial.

6. Resultados

6.1. Caracterização demográfica da amostra

Sendo este um estudo retrospectivo, para a consecução dos objetivos anteriormente mencionados, procedeu-se à seleção dos indivíduos que permitiriam testar as hipóteses formuladas. Dos 51 participantes, 28 eram do sexo feminino e 23 do sexo masculino, tinham idades compreendidas entre 18 e 43 anos ($\bar{x} = 25.20 \pm 5.64$; Mo = 23) e níveis de escolaridade que oscilavam entre os 12 e os 24 anos ($\bar{x} = 14.57 \pm 2.19$; Mo = 15). No que respeita à lateralidade, 47 eram destros e 4 sinistros. Dos 51 indivíduos, a grande maioria tinha religião judaica (49%) e muçulmana (23.5%). Quanto ao estado civil, 47 eram solteiros, 3 casados e 1 divorciado. Por fim, no que concerne ao índice de massa corporal (IMC), este variava entre 17.10 e 37.95 ($\bar{x} = 23.28 \pm 4.53$; Mo = 20.57) (cf. *Tabela 2*).

Tabela 2 - Dados demográficos da população em estudo (N=51).

Características	N=51
<i>Género, n (%)</i>	
Feminino	28 (54.9%)
Masculino	23 (45.1%)
<i>Idade (anos)</i>	
Média ± DP	25.20 ± 5.64
Amplitude	18 – 43
<i>Lateralidade, n (%)</i>	
Destros	47 (92.2%)
Sinistros	4 (7.8%)
<i>Nível de escolaridade (anos)</i>	
Média ± DP	14.57 ± 2.19
Amplitude	12 – 24
<i>Religião, n (%)</i>	
Judaica	25 (49.0%)
Drusa	7 (13.7%)
Islã	12 (23.5%)
Cristã	3 (5.9%)
Ateísta	1 (2.0%)
Outra	1 (2.0%)
Desconhecida	2 (3.9%)
<i>Estado civil, n (%)</i>	
Solteiro	47 (92.2%)
Casado	3 (5.9%)
Divorciado	1 (2.0%)
<i>Índice de Massa Corporal (IMC)</i>	

Média ± DP	23.28 ± 4.53
Amplitude	17.10 – 37.95

6.2. Avaliação da sensibilidade à dor na condição *baseline*

Numa primeira fase do estudo, avaliou-se, por duas vezes, a sensibilidade à dor dos participantes recorrendo à bateria do QST. Estes dois momentos ocorreram com um intervalo de trinta minutos entre eles, intervalo esse que nos permitiu investigar que mudanças ocorreriam nas medidas de sensibilidade à dor na ausência de qualquer tratamento entre os dois momentos de avaliação. Os resultados que daqui provieram podem ser consultados na *Tabela 3*. Curiosamente, ao realizar testes de Wilcoxon, todas as medidas de sensibilidade à dor que registaram alterações estatisticamente significativas ($p < .05$) entre o momento pré e pós, indicam que houve um aumento da sensibilidade (valor Δ *Baseline* negativo). Este aumento da sensibilidade traduziu-se numa menor tolerância à dor e em limiares mais baixos para a dor térmica com estímulos frios e quentes.

Tabela 3 - Diferenças na sensibilidade à dor entre pré e pós na condição *baseline* (N=51).

Resultados <i>Baseline</i>				
	Pré	Pós	Δ <i>Baseline</i>	p
Medida QST				
<i>PPTol (KPa)</i>	751.70 ± 270.10	704.28 ± 280.14	- 45.80	.010**
<i>PPT₃ (KPa)</i>	328.38 ± 123.57	305.91 ± 109.22	- 21.42	.159
<i>CPT₃ (°C)</i>	6.34 ± 7.69	8.54 ± 8.34	- 2.20	.021*
<i>HPT₃ (°C)</i>	44.47 ± 2.70	43.52 ± 3.11	- .95	.002**
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	23.25 ± 20.10	27.19 ± 21.56	- 3.94	.098
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	45.56 ± 29.44	46.99 ± 30.17	1.44	.488
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	68.25 ± 26.21	70.77 ± 27.55	- 2.52	.222

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – *KiloPascal*; °C – *Grau Celsius*; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Wilcoxon: * a diferença é significativa ao nível .05 (*2-tailed*); ** a diferença é significativa ao nível .01 (*2-tailed*).

6.3. Avaliação do efeito placebo

A *Tabela 4* reúne os resultados obtidos no que respeita às medidas de sensibilidade à dor recolhidas antes e após a administração do placebo (i.e., na sessão 5 ou 6). Como se pode verificar, após realização do teste Wilcoxon, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois momentos em qualquer um dos parâmetros avaliados. Contudo, é de salientar que a maioria das medidas revelou, tal como seria

esperado, um valor positivo do Δ , o que significa que houve uma tendência de diminuição da dor após a toma do placebo (apesar de não significativa). Com base nestes resultados, concluímos que não se conseguiu produzir o efeito placebo desejado.

Tabela 4 - Diferenças na sensibilidade à dor entre o pré e o pós da administração de placebo (N=47).

Medida QST	Resultados Placebo			
	Pré	Pós	Δ Placebo	p
PPTol (KPa)	728.28 ± 230.73	730.55 ± 225.85	5.09	.890
PPT ₃ (KPa)	339.04 ± 117.34	329.09 ± 111.66	- 9.96	.575
CPT ₃ (°C)	8.25 ± 7.18	7.81 ± 7.88	.44	.266
HPT ₃ (°C)	44.43 ± 2.95	44.60 ± 2.55	.16	.948
Dor ligeira-44°C (NPS)	19.65 ± 18.74	21.82 ± 21.74	- 2.17	.112
Dor moderada-46.5°C (NPS)	42.55 ± 28.10	39.46 ± 25.16	3.08	.244
Dor severa-48°C (NPS)	66.21 ± 27.80	63.87 ± 28.94	2.34	.253

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Δ Placebo – alteração da sensibilidade à dor entre as avaliações pré e pós, os valores positivos representam uma redução da sensibilidade (analgesia).

6.4. Diferenças nos índices de sensibilidade à dor entre a condição *baseline* e a condição placebo

Na *Tabela 5* reuniram-se as diferenças médias nos índices de sensibilidade à dor obtidos na *baseline* (condição sem tratamento), na condição placebo e procedeu-se ainda ao cálculo de uma nova variável – Δ *Placebo diff.* ou Placebo líquido – que consiste na diferença entre as duas primeiras. Um valor positivo desta variável demonstra que o efeito placebo levou a uma redução da dor, mais do que a redução evidenciada na condição *baseline*.

Tabela 5 - Diferenças na sensibilidade à dor entre a *baseline* e a condição placebo.

Medida QST	Resultados de Eficácia			
	Δ <i>Baseline</i> N=51	Δ <i>Placebo</i> N=47	Δ <i>Placebo diff.</i>	p
PPTol (KPa)	- 45.80	5.09	62.89	.021*
PPT ₃ (KPa)	- 21.42	- 9.96	11.66	.387
CPT ₃ (°C)	- 2.20	.44	3.01	.010**
HPT ₃ (°C)	- .95	.16	1.18	.051
Dor ligeira-44°C (NPS)	- 3.94	- 2.17	1.62	.534
Dor moderada-46.5°C (NPS)	1.44	3.08	3.99	.462
Dor severa-48°C (NPS)	- 2.52	2.34	5.01	.185

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Wilcoxon: * a diferença é significativa ao nível .05 (2-tailed); ** a diferença é significativa ao nível .01 (2-tailed); Δ *Placebo diff.* = Δ *Placebo* - Δ *Baseline*, valores positivos representam uma redução da sensibilidade (analgésia).

Pode, então, ver-se que se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre as duas condições nos parâmetros de tolerância à dor mecânica e nos limiares de dor térmica com recurso a estímulos frios. Verifica-se, também, que os valores de Δ *Placebo diff.* são todos positivos nestes e nos outros parâmetros, o que significa que o efeito placebo funcionou na direção esperada: enquanto na *baseline* os participantes se revelaram mais sensíveis, com uma clara tendência à hiperalgesia (provavelmente devido a efeitos periféricos de sensibilização), na sessão onde foi administrado o placebo (5 ou 6) essa tendência foi estatisticamente reduzida. Assim, ao contrário da conclusão retirada da *Tabela 3* (de que nenhum efeito placebo foi produzido), levando agora em consideração as alterações da sensibilidade à dor ocorridas no *empty arm* (condição *baseline*), concluímos que em pelo menos dois dos sete parâmetros foi observado um efeito placebo significativo.

6.5. Avaliação da eficácia do tratamento com ibuprofeno na dor experimental

A *Tabela 6* reúne as médias de sensibilidade à dor referentes ao pré e pós da sessão em que foi administrado o fármaco (sessão 5 ou 6), sendo o Δ *Fármaco* a diferença entre esses dois momentos: pós – pré ou pré – pós, consoante a medida. Os parâmetros CPT e HPT revelaram alterações significativas na sensibilidade à dor do pré para o pós, sendo que após a administração do ibuprofeno houve, contrariamente ao que seria esperado, um aumento da sensibilidade (valores Δ *Fármaco* negativos). Nas restantes medidas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos.

Tabela 6 - Diferenças na sensibilidade à dor entre o pré e pós da administração do fármaco (N=47).

Medida QST	Resultados Fármaco			
	Pré	Pós	Δ Fármaco	p
<i>PPTol (KPa)</i>	763.05 ± 202.62	775.74 ± 257.16	9.87	.562
<i>PPT₃ (KPa)</i>	357.54 ± 108.00	344.01 ± 99.60	- 13.53	.295
<i>CPT₃ (°C)</i>	6.93 ± 6.58	8.82 ± 7.95	- 1.89	.007**
<i>HPT₃ (°C)</i>	45.46 ± 2.47	44.43 ± 2.75	- 1.02	.001***
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	17.82 ± 18.50	18.00 ± 17.74	- .18	.949

<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	38.35 ± 27.80	37.59 ± 28.00	.77	.708
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	66.67 ± 28.68	64.19 ± 29.78	2.47	.371

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – *KiloPascal*; °C – *Grau Celsius*; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Wilcoxon: ** a diferença é significativa ao nível .01 (2-tailed); *** a diferença é significativa ao nível .001 (2-tailed); valores positivos representam uma redução da sensibilidade (analgesia).

6.6. Avaliação da eficácia do ibuprofeno levando em consideração o efeito placebo

A *Tabela 7* resume as alterações médias na sensibilidade à dor nas sessões onde foi administrado o placebo e o fármaco (sessões 5 e 6) e contém ainda a diferença entre ambos ($DT = \Delta \text{Fármaco} - \Delta \text{Placebo}$), bem como a magnitude do efeito terapêutico mensurada pelo *d* de Cohen (calcula-se dividindo a média do DT pelo respetivo desvio-padrão). Em primeiro lugar, em todos os parâmetros onde a diferença foi estatisticamente significativa (CPT e HPT) a diferença de tratamento assumiu valores negativos, i.e., houve um aumento da sensibilidade à dor, designadamente após a administração da substância ativa (ibuprofeno). Pode ver-se que no que respeita à resposta ao placebo nestes mesmos parâmetros os participantes demonstraram uma tendência à analgesia. Em segundo lugar, pode observar-se que a magnitude do efeito terapêutico revelou-se pequena, quer para o CPT quer para o HPT.³ Conclui-se, desta forma, que para estas medidas, dado o efeito placebo, o tratamento medicamentoso levou a um aumento da sensibilidade à dor.

Tabela 7 - Diferenças na sensibilidade à dor entre a condição placebo e a condição fármaco (N=47).

Resultados de Eficácia	Δ Placebo	Δ Fármaco	p	DT_p	<i>Effect size</i> (Cohens' D)
<i>PPTol (KPa)</i>	5.09	9.87	.840	4.79 ± 200.99	.024
<i>PPT₃ (KPa)</i>	- 9.96	- 13.53	.531	-3.57 ± 101.78	.035
<i>CPT₃ (°C)</i>	.44	- 1.89	.002**	-2.33 ± 4.82	.483
<i>HPT₃ (°C)</i>	.16	- 1.02	.036*	-1.17 ± 3.55	.330
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	- 2.17	- .18	.336	1.99 ± 10.73	.185
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	3.08	.77	.350	-2.31 ± 17.48	.132
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	2.34	2.47	.731	.13 ± 11.92	.011

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – *KiloPascal*; °C – *Grau Celsius*; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical*

³ Os valores para interpretação da magnitude do efeito podem ser consultados em Espírito Santo e Daniel (2017): Insignificante < .19; Pequeno .20 - .49; Médio .50 - .79; Grande .80 -1.29; Muito Grande > 1.30.

Pain Scale; Teste de Wilcoxon: * a diferença é significativa ao nível .05 (2-tailed); ** a diferença é significativa ao nível .01 (2-tailed); DT_p = Δ Fármaco - Δ Placebo, valores positivos representam uma redução da sensibilidade (analgésia).

6.7. Avaliação da eficácia do ibuprofeno levando em consideração o placebo líquido

Substituímos agora o Δ Placebo pelo Δ *Placebo diff.* (Δ Placebo - Δ *Baseline*) e repetimos as análises. Olhando para a *Tabela 8*, pode ver-se que em relação ao placebo líquido, o ibuprofeno não teve efeito analgésico. Se verificarmos os valores de DT (correspondente ao real efeito do fármaco), concluímos que todas os parâmetros demonstraram alterações negativas, o que significa que o medicamento causou hipersensibilidade. Estes achados revelaram-se altamente significativos para os parâmetros de estimulação térmica com estímulos frios e quentes, com a magnitude do efeito a corroborar esses resultados (i.e., é média para ambas as medidas).

Tabela 8 - Comparação do efeito do fármaco vs placebo diff. (N=47).

Resultados de Eficácia	Δ Placebo <i>diff.</i>	Δ Fármaco	p	DT _{pd}	Effect size (Cohens' D)
Medida QST					
<i>PPTol (KPa)</i>	62.89	9.87	.138	-51.43 ± 220.32	.233
<i>PPT₃ (KPa)</i>	11.66	- 13.53	.336	-23.74 ± 137.14	.173
<i>CPT₃ (°C)</i>	3.01	- 1.89	<.001***	-4.91 ± 8.44	.582
<i>HPT₃ (°C)</i>	1.18	- 1.02	.002**	-2.20 ± 4.21	.523
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	1.62	- .18	.408	- 1.80 ± 18.60	.100
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	3.99	.77	.533	- 3.22 ± 18.38	.175
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	5.01	2.47	.641	- 2.54 ± 17.91	.142

Nota: QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Wilcoxon: ** a diferença é significativa ao nível .01 (2-tailed); *** a diferença é significativa ao nível .001 (2-tailed); DT_{pd} = Δ Fármaco - Δ *Placebo diff.*, valores positivos representam uma redução da sensibilidade (analgésia).

6.8. Relação entre expectativas positivas e negativas e a resposta ao tratamento

Com vista a compreender se a resposta ao tratamento seria influenciada pelas expectativas desenvolvidas pelos indivíduos face ao mesmo, codificaram-se os resultados do SETS atendendo a dois aspetos: valência e intensidade das expectativas. Assim, não só se pretendeu discriminar entre expectativas positivas e negativas, como também entre aquelas que eram mais ou menos intensas. Recorreu-se a testes de Mann Whitney (U) para avaliar se indivíduos com expectativas positivas/negativas mais altas ou mais baixas

respondiam melhor ou pior ao tratamento (quer ao fármaco, quer ao placebo). Estas análises foram realizadas para ambas as sessões de tratamento, i.e., sessão 5 e 6.⁴

6.8.1. Sessão 5

Na *Tabela 9* apresentam-se os resultados da resposta ao tratamento na sessão 5, fruto da comparação entre os indivíduos com expectativas positivas altas e baixas. Observamos que existem diferenças estatisticamente significativas na resposta ao placebo no parâmetro da tolerância à dor mecânica. Se atendermos às médias, verificamos que os indivíduos com expectativas positivas mais baixas apresentam valores de tolerância mais elevados após o tratamento ($Mean Rank_{positivas_baixas} = 27.07$; $Mean Rank_{positivas_altas} = 15.04$). Nenhuma outra medida revelou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 9 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento positivas (baixas e altas) e a resposta ao tratamento na sessão 5.

Resultados SETS Medida QST	Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco		DT_pd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
<i>PPTol (KPa)</i>	102.5	.008**	150.0	.284	189.0	.621	154.0	.333
<i>PPT₃ (KPa)</i>	137.0	.077	149.0	.272	143.0	.105	127.0	.094
<i>CPT₃ (°C)</i>	208.0	.971	170.5	.342	195.0	.725	162.0	.248
<i>HPT₃ (°C)</i>	197.5	.760	176.5	.419	171.0	.349	172.5	.368
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	180.5	.479	142.5	.104	168.0	.310	174.5	.395
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	209.0	.966	201.0	.852	161.0	.233	179.5	.466
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	183.5	.526	204.0	.909	192.5	.677	193.0	.705

Nota: SETS – *Stanford Expectations of Treatment Scale*; QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Mann Whitney: ** a diferença é significativa ao nível .01 (2-tailed).

Na *Tabela 10* encontram-se os resultados, também referentes à sessão 5, mas agora respeitantes às expectativas negativas. Novamente, na resposta ao placebo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos com expectativas negativas altas e baixas. Conclui-se, observando as médias, que os indivíduos com expectativas negativas mais elevadas atribuem classificações mais altas

⁴ Recorde-se que o estudo experimental, do qual o presente trabalho faz uma análise retrospectiva, é duplamente-cego e cruzado, o que significa que nestas sessões de tratamento, alguns indivíduos começaram (na sessão 5) com o fármaco e outros com o placebo, sendo o tratamento da sessão 6 gerido em função daquele que foi administrado na sessão anterior.

aos estímulos de intensidade severa após o tratamento ($Mean Rank_{negativas_baixas} = 22.74$; $Mean Rank_{negativas_altas} = 37.50$).

Tabela 10 - Mann Whitney U entre as expectativas de tratamento negativas (baixo e alto) e a resposta ao tratamento na sessão 5.

Resultados SETS Medida QST	Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco		DT_pd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
PPTol (KPa)	80.0	.837	35.5	.063	36.0	.057	83.0	.985
PPT ₃ (KPa)	75.0	.699	69.0	.585	61.0	.364	64.0	.462
CPT ₃ (°C)	75.0	.699	75.0	.694	65.0	.446	74.5	.677
HPT ₃ (°C)	71.0	.592	72.0	.619	63.0	.401	74.0	.670
Dor ligeira-44°C (NPS)	83.0	.921	83.0	.920	58.5	.308	76.5	.734
Dor moderada-46.5°C (NPS)	66.5	.466	47.5	.150	59.0	.321	41.0	.089
Dor severa-48°C (NPS)	32.0	.037*	51.5	.199	86	.963	59.0	.324

Nota: SETS – Stanford Expectations of Treatment Scale; QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; : Teste de Mann Whitney; * a diferença é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.8.2. Sessão 6

Já na sessão 6, verificamos, observando a *Tabela 11*, que não se registaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas nos índices de sensibilidade à dor entre os indivíduos com altas e baixas expectativas positivas.

Tabela 11 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento positivas (baixas e altas) e resposta ao tratamento na sessão 6.

Resultados SETS Medida QST	Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco		DT_pd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
PPTol (KPa)	158.5	.091	152.5	.138	166.0	.135	180.0	.412
PPT ₃ (KPa)	202.0	.512	193.0	.613	214.0	.704	214.0	1.00
CPT ₃ (°C)	207.5	.587	201.5	.500	186.0	.301	220.0	.805
HPT ₃ (°C)	218.0	.770	229.0	.991	218.0	.769	227.5	.940
Dor ligeira-44°C (NPS)	215.0	.716	205.5	.553	178.5	.224	231.0	1.00
Dor moderada-46.5°C (NPS)	208.0	.592	216.0	.717	187.0	.312	220.5	.823
Dor severa-48°C (NPS)	197.0	.450	175.0	.185	181.5	.240	176.0	.214

Nota: SETS – Stanford Expectations of Treatment Scale; QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale.

Na *Tabela 12* constatamos que após a administração do placebo na sessão 6, os indivíduos com expectativas negativas mais elevadas atribuíram classificações mais altas a estímulos de intensidade ligeira ($Mean Rank_{negativas_baixas} = 23.00$; $Mean Rank_{negativas_altas} = 46.00$), comparativamente àqueles com expectativas negativas mais baixas.

Tabela 12 - Mann Whitney U entre expectativas de tratamento negativas (baixas e altas) e resposta ao tratamento na sessão 6.

Resultados SETS Medida QST	Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco		DT_pd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
<i>PPTol (KPa)</i>	16.0	.739	7.00	.356	20.0	.913	7.00	.356
<i>PPT₃ (KPa)</i>	13.0	.609	4.00	.222	15.0	.696	4.00	.222
<i>CPT₃ (°C)</i>	20.0	.913	16.5	.804	16.0	.848	18.0	.609
<i>HPT₃ (°C)</i>	11.0	.522	11.0	.522	11.0	.522	18.0	.739
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	0.00	.043*	22.0	.957	1.00	.087	7.50	.370
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	4.00	.217	19.0	.870	6.00	.304	8.50	.413
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	6.50	.304	12.5	.630	5.50	.261	7.00	.348

Nota: SETS – *Stanford Expectations of Treatment Scale*; QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – *KiloPascal*; °C – *Grau Celsius*; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; Teste de Mann Whitney: * a diferença é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.9. Sequência das sessões de tratamento: fator importante na resposta ao tratamento?

Na *Tabela 13* vemos os resultados do teste de Mann Whitney que serviu como meio de se investigar eventuais diferenças na resposta ao tratamento entre indivíduos que começaram a sessão 5 com o fármaco e indivíduos que começaram com o placebo. Regista-se apenas uma diferença estatisticamente significativa na resposta ao placebo, no parâmetro da tolerância à dor mecânica ($U=136$; $p=.036$). Verificando as médias, pode afirmar-se que os indivíduos que começaram por ser tratados com placebo foram aqueles que melhor responderam ao mesmo ($Mean Rank_{Placebo-Ibuprofeno}=26.25$; $Mean Rank_{Ibuprofeno-Placebo}=17.21$).

Tabela 13 - Mann Whitney U entre a resposta ao tratamento e a sequência das condições de intervenção.

	Placebo diff.		DT_pd	
	U	p	U	p
Medida QST				
<i>PPTol (KPa)</i>	136	.036*	156	.108
<i>PPT₃ (KPa)</i>	223	.991	218	.897
<i>CPT₃ (°C)</i>	199	.464	197	.437
<i>HPT₃ (°C)</i>	206	.573	228	.958
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	208.5	.609	194	.397
<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	198.5	.458	216	.726
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	196.5	.423	198	.424

Nota: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; U= teste Mann-Whitney; * a diferença é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.10. Relação entre consciência corporal e os deltas já calculados

Na *Tabela 14* estão representados os coeficientes de correlação entre o BAQ, medida de avaliação da consciência corporal, e os deltas já calculados anteriormente. Em primeiro lugar, verificamos que nos limiares de pressão, o Δ Placebo se correlaciona positivamente com o BAQ ($r_{sp}=.371$, $p=.031$), coeficiente que reflete uma correlação moderada. Isto significa que quanto maior a capacidade do indivíduo para detetar alterações na esfera corporal, maior a resposta ao placebo. Se o Δ Placebo é positivo, os limiares do pré terão de ser menores que os limiares do pós, logo se existe um limiar mais elevado após a administração do placebo, a resposta a este deu-se na direção esperada (i.e., houve diminuição da sensibilidade).

Tabela 14 – Coeficientes de correlação entre o BAQ e os deltas.

Resultados BAQ	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p
<i>PPTol (KPa)</i>	-.006	.971	-.121	.494	.039	.830	.094	.596
<i>PPT₃ (KPa)</i>	.053	.764	.371	.031*	.151	.402	-.045	.802
<i>CPT₃ (°C)</i>	.052	.765	-.074	.678	-.058	.743	.140	.430
<i>HPT₃ (°C)</i>	-.213	.213	.222	.208	.226	.198	.214	.223
<i>Dor ligeira-44°C (NPS)</i>	-.215	.262	-.219	.273	-.057	.779	.393	.042*

<i>Dor moderada-46.5°C (NPS)</i>	-.148	.442	-.177	.377	-.018	.929	.065	.748
<i>Dor severa-48°C (NPS)</i>	.061	.754	.049	.807	-.137	.494	-.056	.782

Nota: BAQ – *Body Awareness Questionnaire*; QST – *Quantitative Sensory Test*; PPTol – *Pressure Pain Tolerance*; PPT – *Pressure Pain Thresholds*; KPa – *KiloPascal*; °C – *Grau Celsius*; CPT – *Cold Pain Thresholds*; HPT – *Heat Pain Thresholds*; NPS – *Numerical Pain Scale*; * a correlação é significativa ao nível .05 (2-tailed).

Por fim, encontrou-se também uma correlação moderada entre o BAQ e o Δ Fármaco no parâmetro de intensidade equivalente a 44°C ($r_{sp}=.393$, $p=.042$). Verifica-se, portanto, que quanto maior a consciência corporal, maior a resposta ao fármaco. Sendo o Δ Fármaco, neste caso, o resultado da subtração do pós ao pré, para este ser positivo, no pré terá de ter existido uma classificação superior àquela que foi atribuída no pós, o que é interpretado como uma resposta positiva ao ibuprofeno (i.e., o fármaco atenuou a dor).

6.11. Relação entre os níveis de dor na semana anterior ao início do estudo e os deltas já calculados

A *Tabela 15* contém o valor e significância das correlações entre a dor que os pacientes sentiram na semana que antecedeu a experiência e os deltas já calculados. Encontraram-se duas correlações estatisticamente significativas, nos parâmetros de dor de pressão e estimulação térmica com recurso a estímulos quentes. No que respeita à dor de pressão, a correlação estatisticamente significativa ocorreu no Δ Fármaco ($r_{sp}=-.292$, $p=.047$). É negativa e a força da correlação é moderada. Dado que é negativa, quanto maior a dor sentida na semana que antecedeu o estudo, maior a tendência a hiperalgesia após a administração do ibuprofeno (i.e., no pós os limiares foram mais baixos). Quanto à estimulação térmica com recurso a estímulos quentes, encontrou-se uma correlação fraca e negativa com o Δ Fármaco ($r_{sp}=-.297$, $p=.042$). Isto significa que quanto maior a dor sentida na semana que antecedeu o estudo, maior a tendência a hiperalgesia após a administração do ibuprofeno (i.e., limiares mais baixos no pós).

Tabela 15 – Coeficientes de correlação entre a “dor na semana anterior” e os deltas.

Resultados da “dor na semana anterior”	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p
Medida QST								
<i>PPTol (KPa)</i>	.096	.506	.037	.805	-.175	.246	-.226	.127
<i>PPT₃ (KPa)</i>	.146	.311	-.156	.293	-.118	.435	-.292	.047*
<i>CPT₃ (°C)</i>	.246	.081	.146	.328	-.143	.337	-.281	.056

<i>HPT₃</i> (°C)	.031	.829	-.224	.130	-.242	.101	-.297	.042*
<i>Dor ligeira-44°C</i> (NPS)	.149	.298	.215	.147	-.052	.728	-.089	.551
<i>Dor moderada-46.5°C</i> (NPS)	-.053	.712	-.103	.489	.037	.803	.029	.844
<i>Dor severa-48°C</i> (NPS)	.004	.978	.233	.116	.070	.641	-.111	.456

Note: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; * a correlação é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.12. Relação entre os níveis de dor no mês anterior ao início do estudo e os deltas já calculados

A *Tabela 16* contém o valor e significância das correlações entre a dor que os pacientes sentiram no mês que antecedeu o estudo e os deltas já calculados. Verificaram-se apenas duas correlações estatisticamente significativas, ambas negativas, moderadas e na condição fármaco. Em primeiro lugar, nos limiares de dor de pressão concluímos que quanto maior a dor sentida pelo indivíduo no mês que antecedeu o estudo, maior a tendência a hiperalgesia após a toma do ibuprofeno ($r_{sp}=-.356$, $p=.014$). Em segundo lugar, encontrou-se também uma correlação moderada no parâmetro de intensidade equivalente a 48°C. Neste, a correlação foi igualmente negativa, o que significa que quanto maior a dor sentida pelo indivíduo no mês que antecedeu o estudo, maior também a tendência a hiperalgesia após a administração do placebo ($r_{sp}=-.315$, $p=.031$). Assim, havendo (no pós) um aumento do processamento da dor, os indivíduos atribuíam classificações mais elevadas à estimulação.

Tabela 16 - Coeficientes de correlação entre a “dor no mês anterior” e os deltas.

Resultados da “dor no mês anterior” Medida QST	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p
<i>PPTol</i> (KPa)	.199	.166	-.155	.297	-.202	.179	-.061	.683
<i>PPT₃</i> (KPa)	.026	.858	-.175	.240	-.112	.457	-.356	.014*
<i>CPT₃</i> (°C)	-.153	.285	-.006	.968	.040	.787	-.108	.471
<i>HPT₃</i> (°C)	-.013	.926	.008	.955	.041	.784	-.272	.065
<i>Dor ligeira-44°C</i> (NPS)	.166	.244	-.081	.590	-.177	.235	-.042	.778
<i>Dor moderada-46.5°C</i> (NPS)	.113	.429	.017	.912	-.177	.234	-.200	.177
<i>Dor severa-48°C</i> (NPS)	-.114	.424	-.044	.767	-.012	.939	-.315	.031*

Nota: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; * a correlação é significativa ao nível .05 (2-tailed); ** a correlação é significativa ao nível .01 (2-tailed).

6.13. Relação entre a idade e os deltas já calculados

Seguem-se os resultados referentes à idade e à sua relação com os deltas. Encontrou-se apenas uma correlação estatisticamente significativa entre o Δ Placebo e a idade, no parâmetro de intensidade equivalente a 46.5°C. Esta correlação é moderada e positiva ($r_{sp}=.356$, $p=.014$), o que significa que quanto mais velhos os indivíduos, maior a resposta ao placebo (e vice-versa).

Tabela 17 – Coeficientes de correlação entre a idade e os deltas.

Resultados Idade / Medida QST	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p	r_{sp}	p
PPTol (KPa)	-.091	.532	-.085	.570	-.042	.780	-.058	.701
PPT ₃ (KPa)	-.085	.556	-.077	.608	.024	.874	.031	.836
CPT ₃ (°C)	.129	.365	-.014	.927	-.033	.827	.069	.647
HPT ₃ (°C)	.048	.738	-.231	.118	-.122	.415	.011	.940
Dor ligeira-44°C (NPS)	-.102	.476	.175	.240	.084	.573	-.101	.499
Dor moderada-46.5°C (NPS)	.045	.754	.356	.014*	.186	.211	.074	.620
Dor severa-48°C (NPS)	-.039	.788	-.159	.287	-.021	.889	-.196	.187

Nota: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; * a correlação é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.14. Relação entre a escolaridade e os deltas já calculados

Na Tabela 18 analisou-se se a escolaridade estaria correlacionada com algum dos deltas já calculados. Observamos que no parâmetro HPT existe uma correlação estatisticamente significativa, moderada e positiva, entre o Δ Baseline e a escolaridade. Isto significa que quanto maior a escolaridade do indivíduo, maior é a tendência do mesmo a analgesia no pós da condição sem tratamento ($r_{sp}=.319$, $p=.022$). Foram detetadas outras duas correlações estatisticamente significativas no parâmetro da tolerância à dor mecânica, ambas moderadas e negativas. Assim, conclui-se que quanto maior a escolaridade, menor a tolerância após o tratamento (quer com o placebo quer com o fármaco) ($r_{sp}=-.302$, $p=.039$; $r_{sp}=-.303$, $p=.038$).

Tabela 18 - Coeficientes de correlação entre a educação e os deltas.

Resultados Educação / Medida QST	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	r _{sp}	p	r _{sp}	p	r _{sp}	p	r _{sp}	p
PPTol (KPa)	-.039	.786	-.302	.039*	-.195	.194	-.303	.038*
PPT ₃ (KPa)	-.058	.688	-.129	.389	.040	.794	.004	.979
CPT ₃ (°C)	.154	.282	.108	.468	-.085	.569	.056	.707
HPT ₃ (°C)	.319	.022*	.013	.929	-.168	.258	-.110	.452
Dor ligeira-44°C (NPS)	-.004	.980	.227	.124	.105	.484	-.042	.777
Dor moderada-46.5°C (NPS)	.041	.777	-.107	.473	-.152	.308	-.052	.727
Dor severa-48°C (NPS)	-.050	.730	-.013	.931	-.064	.667	-.245	.097

Nota: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale; * a correlação é significativa ao nível .05 (2-tailed).

6.15. Relação entre o género e os deltas já calculados

Como podemos observar na *Tabela 19* não se evidenciam quaisquer correlações estatisticamente significativas entre o género e cada um dos deltas calculados.

Tabela 19 - Coeficientes de correlação entre o género e os deltas.

Resultados Género / Medida QST	Δ Baseline		Δ Placebo		Δ Placebo diff.		Δ Fármaco	
	R _{pb}	p	R _{pb}	p	R _{pb}	p	R _{pb}	p
PPTol (KPa)	.012	.936	-.232	.117	-.265	.075	-.116	.438
PPT ₃ (KPa)	-.271	.057	.152	.308	.242	.106	-.114	.446
CPT ₃ (°C)	-.071	.623	.060	.688	.139	.351	.080	.593
HPT ₃ (°C)	.133	.354	.141	.344	-.148	.322	-.128	.390
Dor ligeira-44°C (NPS)	.270	.056	.134	.370	-.142	.339	.283	.054
Dor moderada-46.5°C (NPS)	.128	.370	-.066	.660	-.118	.429	.042	.780
Dor severa-48°C (NPS)	-.083	.562	.251	.089	.083	.580	-.171	.250

Nota: QST – Quantitative Sensory Test; PPTol – Pressure Pain Tolerance; PPT – Pressure Pain Thresholds; KPa – KiloPascal; °C – Grau Celsius; CPT – Cold Pain Thresholds; HPT – Heat Pain Thresholds; NPS – Numerical Pain Scale.

7. Discussão

O crescente interesse nos mecanismos e fatores subjacentes ao efeito placebo motivou a inclusão de um grupo de história natural ou de um braço vazio que permitiria uma estimativa mais válida e fiável da resposta ao placebo, uma vez que atende à variação natural da dor experimental e a fenômenos estatísticos plausíveis de ocorrer, tais como a regressão à média. Este estudo, tratando-se de um RCT (*Randomized Controlled Trial*) contou com três braços de estudo – um vazio, um placebo e outro fármaco – e o *design* adotado foi um *design* intrasujeitos. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar se a introdução do braço vazio aguçava a nossa capacidade de prever o efeito placebo numa amostra de voluntários saudáveis e, a título adicional, averiguar que alterações ocorreriam nas medidas do QST neste novo braço controlo. Objetivos secundários eram concluir acerca do papel das expectativas na resposta ao tratamento e averiguar se a ordem de tratamentos seria um aspeto importante a considerar na resposta ao mesmo.

Na sequência do tratamento estatístico dos dados, os resultados obtidos permitiram-nos confirmar três das nossas quatro hipóteses de investigação.

7.1. Alterações da sensibilidade no braço vazio (condição *baseline*)

Em relação ao nosso *empty arm*, constatou-se que na esmagadora maioria das medidas mensuradas houve um aumento da sensibilidade, traduzido em valores negativos do Δ *Baseline*. Contudo, a comparação entre o pré e o pós-teste revelou que estas diferenças eram estatisticamente significativas apenas para três das sete medidas – tolerância à dor mecânica e limiares de dor ao frio e ao quente. Estes resultados, certamente, não vão ao encontro daquilo que seria esperado. A razão pela qual os indivíduos ficaram mais sensíveis no pós-teste não é compreendida ao certo, porém podem colocar-se algumas hipóteses. Em primeiro lugar, é sabido que em contexto experimental é comum verificarem-se efeitos periféricos de habituação e sensibilização que ocorrem após estimulação repetida e, por causa disso mesmo, introduz-se este braço de estudo vazio como meio de controlar estas variáveis (Dickenson, & Sullivan, 1987; Granot, Granovsky, Sprecher, Nir, & Yarnitsky, 2006; Staud, Craggs, Robinson, Perlstein, & Price, 2008; Krogsbøll, Hróbjartsson, & Gøtzsche, 2009; Jepma, Jones, & Wager, 2014). Em conformidade com Price, Hu, Dubner e Gracely (1977) e Rainville, Feine, Bushnell e Dunca (1992) um ISI (*interstimulus interval*) de 30 segundos é o ideal com vista a minimizar danos nos tecidos e sensibilização dos aferentes nociceptivos

primários. Recorde-se que no presente estudo o ISI foi de ~20 segundos. O término pode dar, efetivamente, hiperalgesia quando o ISI é curto e quando a estimulação é contínua em diferentes (mas próximas) regiões cutâneas.⁵

Outra hipótese assenta em fatores de natureza mais psicológica e emocional. De acordo com Lyby, Aslaksen e Flaten (2010, 2011) e Flaten, Meissner e Colloca (2014), quando a condição placebo precede a condição de história natural, o efeito placebo é mínimo ou ausente. Por outro lado, quando a história natural precede a condição placebo, a resposta ao mesmo tende a revelar-se significativa. Os autores consideram que isto se deve aos níveis mais elevados de stress e de emoções negativas no primeiro dia do estudo o que, conseqüentemente, estimula o processamento da dor nesse mesmo dia. Quando os indivíduos se familiarizam com os procedimentos experimentais, as emoções negativas e a sintomatologia ansiosa diminuem, o que atenua os níveis de dor. A valência das emoções no primeiro dia aliada ao desconhecimento acerca dos procedimentos de avaliação da dor poderão ser uma explicação plausível para a hiperalgesia registada no pós-teste.

7.2. Eficácia do Placebo

Os resultados obtidos são claros no que respeita ao efeito placebo, considerando apenas a sessão onde o mesmo foi administrado. Apesar de na maioria das medidas ter sido observado um valor positivo do Δ Placebo – significando isto que houve uma tendência no sentido esperado de redução da dor – em nenhuma delas a comparação do pré com o pós-teste demonstrou diferenças estatisticamente significativas. Conclui-se, assim, que o presente trabalho falhou em induzir um efeito placebo significativo.

Meta-análises realizadas entre 2001 e 2010 indicam que quando o placebo é utilizado como controlo em ensaios clínicos, a magnitude do efeito é geralmente baixa, enquanto nos estudos de mecanismo de placebo é alta (Hrobjartsson, & Gøtzsche 2001; Hrobjartsson, & Gøtzsche 2004; Vase *et al.*, 2002; Vase *et al.*, 2009; Hrobjartsson, & Gøtzsche, 2010). Esta diferença é explicada pelos procedimentos de investigação que caracterizam, e permitem distinguir, os dois tipos de estudo. Enquanto naqueles que utilizam o placebo como controlo é dito aos participantes, via consentimento informado, que estes serão expostos, a determinada altura, a um placebo ou a um fármaco, nos estudos que investigam os mecanismos do efeito placebo, os investigadores, nas devidas

⁵ O local de estimulação variou com vista a evitar habituação.

sessões de tratamento, fornecem sugestões verbais que enaltecem o poder analgésico do medicamento, sem nunca referir que se trata de um placebo. Embora um dos principais objetivos do presente estudo tenha sido estudar o efeito placebo, e embora tenham sido fornecidas nas sessões de tratamento sugestões verbais que visavam criar expectativas positivas (ou reduzir as negativas) em relação à eficácia do medicamento, no início do estudo, via consentimento informado, todos os voluntários foram informados de que poderiam vir a receber um placebo ou uma substância ativa. Ora, esta informação poderá ter levado ao desenvolvimento de expectativas incertas acerca dos efeitos do tratamento na redução da dor (Price, Riley, & Vase, 2003; Vase *et al.*, 2009), o que influenciou a percepção dos indivíduos na altura em que o placebo foi administrado (mesmo na presença das sugestões verbais que, provavelmente, viram parte da sua credibilidade anulada).

Se considerarmos, agora, a condição *baseline* à qual denominamos de *empty arm*, e voltarmos a analisar o efeito placebo, constatamos que em duas das sete medidas mensuradas do QST existiu um efeito placebo significativo – são elas a tolerância à dor mecânica e os limiares de dor ao frio. É importante sublinhar que apesar de só se ter encontrado significância estatística em duas medidas, nas restantes houve uma tendência a analgesia com a administração do placebo (traduzida nos valores positivos do Δ *Placebo diff.*). Em virtude destes achados, confirmamos a nossa hipótese 1, a qual defendia que ao considerar o braço vazio encontrar-se-ia um efeito placebo significativo num maior número de medidas.

Estes resultados vêm reforçar o argumento de alguns investigadores de que a presença de um grupo de história natural ou de um grupo/condição sem tratamento permite uma estimativa mais válida da resposta ao placebo, uma vez que possibilita controlar a variação natural da dor experimental, bem como fenómenos estatísticos como a regressão à média (Levine, & Gordon, 1984; Price, Finniss, & Benedetti, 2008; Benedetti, 2008; Aslaksen, & Flaten, 2008; Colloca, & Benedetti, 2006). Empiricamente, é hoje consensual que o efeito placebo consiste na diferença entre os níveis de dor do grupo não tratado e do grupo tratado com placebo ou entre a condição não tratada e a condição tratada com placebo dentro do mesmo grupo (como em estudos cruzados de que é exemplo a presente investigação) (Vase, Price, Verne, & Robinson, 2004; Benedetti, 2009; Pollo *et al.*, 2001).

É interessante notar que a tolerância tem se revelado uma medida com tendência à significância (quer na *baseline* quer nestas últimas análises para avaliação do real efeito

placebo). A tolerância é definida como o máximo de dor que uma pessoa consegue suportar (Philips, 1988) e é também a medida mais associada a aspetos do foro cognitivo. A literatura evidencia que valores mais baixos de tolerância à dor estão frequentemente vinculados a sintomatologia angodepressiva⁶, medo face ao futuro, frustração, raiva, prazer reduzido, isolamento, sensação de impotência, e forte dependência da medicação (Philips, 1988). Já valores mais elevados de tolerância à dor são um importante fator de resiliência, que espelha a capacidade dos indivíduos para gerir o sofrimento que frequentemente acompanha a sintomatologia dolorosa (Roebuck *et al.*, 2018; Turk, & Okifuji, 2002). Desta forma, os resultados do presente estudo poderão refletir, de facto, um aumento da sintomatologia ansiosa no início da investigação e um efeito significativo das sugestões verbais na redução dessa mesma sintomatologia.

7.3. Relação entre resposta ao placebo e características pessoais dos indivíduos

Os nossos achados revelaram algumas correlações estatisticamente significativas entre a resposta ao placebo e as características pessoais recolhidas. Em primeiro lugar, verificou-se que quanto maior a capacidade do indivíduo para detetar alterações na esfera corporal, maior a resposta ao placebo nos limiares de pressão. Estes resultados não vão ao encontro daquilo que encontramos na literatura. De acordo com Gibbons, Carver, Scheier e Hormuth (1979) a autoconsciência minimiza o efeito placebo, na medida em que o indivíduo é menos suscetível a eventos externos e mais atento ao que se passa no seu interior. De notar que a consciência corporal foi mensurada por um questionário de autorrelato (o BAQ), e não por medidas objetivas que avaliassem o mesmo construto. A avaliação que o indivíduo faz das suas competências poderá não corresponder às competências que realmente possui. O modelo teórico proposto por Garfinkel e colaboradores (2015), por exemplo, sugere que a "sensibilidade interoceptiva", o traço subjetivo avaliado por questionários como o BAQ não se correlaciona com a "precisão interoceptiva", uma medida objetiva (Garfinkel, Seth, Barrett, Suzuki, & Critchley, 2015; Calì, Ambrosini, Picconi, Mehling, & Committeri, 2015).

No que respeita à idade, concluiu-se que, no parâmetro de intensidade equivalente a 46.5°C, quanto mais velhos os indivíduos, maior a resposta ao placebo (e vice-versa). Estudos anteriores relataram, igualmente, uma magnitude de efeito placebo superior em pacientes mais velhos (Chen *et al.*, 2017; Tuttle *et al.*, 2015; Alexopoulos *et al.*, 2007).

⁶ Sintomatologia depressiva que coexiste com sintomatologia ansiosa.

De acordo com Alexopoulos e colaboradores (2007), mais de metade dos indivíduos mais velhos que constituíam a amostra com diagnóstico formal de depressão evidenciaram uma melhoria da sintomatologia, equivalente a 25% após a administração do placebo. Goetz *et al.* (2008), numa amostra clínica de pacientes com Parkinson, verificaram também que os indivíduos mais velhos exibiam uma resposta significativamente maior ao placebo, comparativamente aos mais novos. A magnitude do efeito placebo em pessoas com fibromialgia (FM) acima dos 40 anos é maior do que em pessoas abaixo dessa idade, como mostraram Chen e colaboradores (2017). Estes achados podem ser explicados pelo facto de pessoas com diferentes idades terem perceções e expectativas distintas face à doença. Por exemplo, embora a prevalência da FM aumente com a idade, pessoas mais velhas tendem a relatar sintomas com menor gravidade (Cronan, Serber, Walen, & Jaffe, 2002). Neste seguimento, pessoas mais velhas podem ser também mais propensas a considerar a dor como fazendo parte do processo de envelhecimento o que, conseqüentemente, lhes permite lidar melhor com essa sintomatologia, visto que lhe atribuem significado (Cronan, Serber, Walen, & Jaffe, 2002). Tendo em conta estes dados, posto que a amostra do presente estudo é composta por indivíduos jovens e saudáveis, sem antecedentes ou patologias dolorosas, estes poderão ter sido fatores que contribuíram para a ausência de resposta ao placebo em algumas medidas de sensibilidade à dor.

Evidenciou-se, também, que quanto maior a escolaridade do indivíduo, menor a tolerância à dor mecânica após a administração do placebo. Em estudos que se propunham investigar o efeito placebo na doença de Parkinson, a resposta ao placebo não se correlacionava com o nível de escolaridade dos indivíduos (Shetty *et al.*, 1999; Goetz *et al.*, 2000; Lou, 2020). A correlação detetada neste estudo, apesar de singular (visto que nas restantes medidas nenhuma das correlações se revelou estatisticamente significativa), pode ter sido fruto das características da amostra, designadamente do facto desta comportar apenas indivíduos saudáveis. Note-se que o parâmetro da tolerância é aquele que integra mais fatores cognitivos, sendo as expectativas e a ansiedade fortes preditores do mesmo (Cimpean, & David, 2019). Podemos levantar a hipótese dos indivíduos com maior escolaridade, sabendo *à priori* que iriam ser submetidos a um tratamento com placebo, terem desenvolvido expectativas mais baixas em relação à sua eficácia e que isso se tenha refletido no parâmetro da tolerância. No entanto, mais estudos precisarão ser desenvolvidos com vista a explorar, em maior detalhe, estas relações.

7.4. Eficácia do Fármaco

Apesar do objetivo principal do presente trabalho fosse investigar o efeito placebo, decidiu-se analisar o efeito do fármaco na redução da dor, já que a metodologia adotada nos permitia fazê-lo. Assim, no que respeita ao fármaco, o que se verificou foi um aumento da sensibilidade após a sua administração, sendo este aumento da sensibilidade no pós-teste estatisticamente significativo nos limiares de dor ao frio e ao calor.⁷ A ausência de eficácia do fármaco poderá ser explicada pelo facto do ibuprofeno ser uma “*Nsaid Drug*” (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*), i.e., um medicamento destinado a controlar o inchaço e a inflamação (Bushra, & Aslam, 2010; Crofford, 2013). Visto que as medidas do QST não são medidas de dor inflamatória, esse poderá ser o motivo por detrás destes resultados.

Vale a pena realçar a descoberta de correlações estatisticamente significativas entre a dor sentida na semana/mês que antecedeu o estudo e a resposta ao fármaco. Todas elas mostram que quanto maior a dor sentida nesse espaço de tempo, maior a tendência a hiperalgesia após a administração do ibuprofeno. Isto verificou-se para os limiares de pressão, limiares ao quente e para a estimulação de intensidade severa (48°C), sendo os primeiros os mais consistentes. Apesar destas correlações se verificarem, sobretudo, na resposta ao fármaco, detetaram-se também algumas, com a mesma direção, no braço vazio (i.e., quanto maior a dor nesse mesmo período, maior a tendência a hiperalgesia no pós-teste). Sabe-se que variáveis do foro psicológico são determinantes no relato da dor e no sofrimento associado, sendo uma das mais estudadas o medo da dor (Fritz, George, & Delitto, 2001; Philips, 1987; Bustan *et al.*, 2018). Este é um dos preditores mais fiáveis da intensidade da dor crónica, sendo reforçado por avaliações cognitivas de valência negativa, tais como reflexões sobre o quão fisicamente prejudicial ou árduo pode ser suportar a dor ao longo do tempo. O medo estimula a sintomatologia ansiosa, fazendo emergir expectativas de dor mais elevada e de ameaça iminente (Sorbi *et al.*, 2006; Fritz, George, & Delitto, 2001; Ochsner *et al.*, 2006). Dito isto, aqueles que classificam a dor do último mês ou da última semana como mais elevada, poderão ser aqueles com um

⁷ Os mesmos resultados foram encontrados quando ao Δ Fármaco foi retirado o Δ Placebo. Sabe-se que sempre que tomamos um analgésico experienciamos uma redução da dor como resultado não só da farmacodinâmica subjacente, mas também como resultado das expectativas criadas em torno do seu efeito (Brown *et al.*, 2011). Assim, ao retirar o efeito placebo à ação farmacológica, obtemos o real efeito do fármaco. Todos estes cálculos levaram à mesma conclusão – o ibuprofeno, no presente estudo, levou a um aumento do processamento da dor.

maior receio face às consequências da estimulação experimental e aqueles que, conseqüentemente, desenvolvem expectativas mais negativas face ao tratamento.

7.5.A influência das expectativas na resposta ao tratamento

No que concerne às expectativas constatámos que aqueles que demonstravam expectativas negativas mais altas apresentavam maior sensibilidade após o tratamento e aqueles que demonstravam expectativas negativas mais baixas apresentavam menor sensibilidade após o tratamento, o que nos permitiu confirmar a nossa hipótese 3. Curiosamente, estes resultados verificaram-se, sobretudo, para o placebo. Já no que respeita às expectativas positivas, estas apenas mostraram um resultado estatisticamente significativo que evidenciou que indivíduos com expectativas positivas mais baixas apresentaram valores de tolerância mais elevados (i.e., menor sensibilidade) após o tratamento. Este achado impossibilita-nos de confirmar a nossa hipótese 2.

Na literatura, está bem documentado o papel das crenças e expectativas negativas dos indivíduos relativamente à eficácia de um medicamento (i.e., efeito nocebo) no desenvolvimento de efeitos adversos (e.g., aumento dos níveis de ansiedade) que enfraquecem, por sua vez, a eficácia e a adesão ao tratamento (Papadopoulos, & Mitsikostas, 2012; Mora, Nestoriuc, & Rief, 2011; Colloca, & Finniss, 2012; Colloca, & Benedetti, 2007; Corsi, & Colloca, 2017). Colloca e colaboradores descobriram que o condicionamento negativo e as sugestões verbais induzem, igualmente, respostas nocebo hiperalgésicas significativas, enquanto no caso do placebo, o condicionamento leva a reduções muito superiores nos níveis de dor, comparativamente às sugestões verbais *per se*. Estes achados sugerem que as respostas nocebo podem ser induzidas mais celeremente que as respostas placebo, visando a proteção do organismo contra *outcomes* potencialmente perigosos e com conotação negativa (Colloca, Sigaudó, & Benedetti, 2008). No presente estudo, o conhecimento que os participantes tinham *à priori* de que, a determinada altura, iriam receber um placebo ou um fármaco, poderá ter levado ao desenvolvimento de expectativas incertas acerca do mesmo e influenciado a eficácia do tratamento. Estudos comportamentais demonstram de forma bastante convincente que o efeito do tratamento medicamentoso não é determinado somente pelo perfil farmacológico do medicamento. Pelo contrário, as expectativas do indivíduo têm a capacidade de modular substancialmente a eficácia global e a tolerância aos fármacos e outros tratamentos específicos da dor, bem como a qualidade e gravidade dos efeitos secundários associados ao tratamento (Metrik *et al.*, 2009; Kirk, Doty, De Wit, 1998;

Dworkin, Chen, LeResche, & Clark, 1983; Colloca, Sigaud, & Benedetti, 2008; Colloca, & Benedetti, 2006).

Em relação à descoberta de que os indivíduos com expectativas positivas mais baixas apresentam valores de tolerância mais elevados, esta pode ser explicada pelo facto das expectativas inadequadas e demasiado otimistas se revelarem tão prejudiciais como as expectativas negativas (Bingel, 2014; Chipperfield *et al.*, 2019). Face ao que tinha sido transmitido via consentimento informado aos participantes, as expectativas positivas relativas à eficácia do tratamento diminuíram, pois havia 50% de probabilidade do medicamento ser um placebo. Talvez aqueles que mantiveram as suas expectativas positivas bastante elevadas, quando perceberam que o tratamento não foi eficaz na redução da sintomatologia dolorosa (tanto quanto esperavam), a sensibilidade à dor tenha aumentado.

7.6. Resposta ao tratamento e sequência das intervenções

No que respeita à resposta ao tratamento, quisemos ainda investigar se a sequência das intervenções teria alguma influência na mesma. Encontrámos apenas um resultado estatisticamente significativo no parâmetro da tolerância, que nos diz que os indivíduos que começaram por ser tratados com placebo foram aqueles que melhor responderam ao mesmo. Em virtude destes achados, vemos confirmada a nossa hipótese 4. Este resultado pode ser lido à luz dos achados de Fuentes, Armijo-Olivo, Mageeb, e Gross (2011), i.e., talvez os indivíduos que não tiveram uma exposição prévia ao fármaco possam acreditar que o efeito associado ao placebo constitui, de facto, uma intervenção verdadeiramente ativa e eficaz.

8. Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações, as quais merecem ser realçadas. Considera-se que as principais limitações que poderão estar na origem dos resultados obtidos se prendem com a ausência de normalidade das variáveis sob estudo e, por inerência, com a baixa potência dos testes utilizados (estatística não-paramétrica) e aumento da probabilidade de erro de tipo II (Marôco, 2014).⁸ O número de participantes excluídos devido à intervenção à qual foram sujeitos reduziu a dimensão da amostra contribuindo para a limitação supramencionada e para a consequente dificuldade em retirar dos resultados alcançados conclusões sólidas sobre o real efeito placebo e variáveis

⁸ O erro tipo II corresponde a não rejeitar H_0 quando esta é falsa.

que o poderão influenciar. Como limitação adicional, mas igualmente importante, salientam-se os resultados encontrados nos parâmetros de sensibilidade à dor da bateria do QST na condição *baseline* ou braço vazio. Neste braço, comparando o pré com o pós-teste verificou-se um aumento da sensibilidade que afetou, por conseguinte, as análises seguintes onde se calculava o real efeito do placebo e do ibuprofeno.⁹ Por fim, a respeito do efeito do ibuprofeno, verificou-se um aumento da sensibilidade após a administração do mesmo, o que se acredita dever-se ao facto deste ser um fármaco destinado a dor inflamatória, dor que as medidas do QST não permitem gerar.

9. Sugestões para estudos futuros

Na sequência das limitações supramencionadas irão ser feitas algumas recomendações para estudos futuros. Em primeiro lugar, sugere-se a replicação do presente estudo com uma amostra de dimensão mais alargada, visando incrementar a potência dos testes utilizados. Em segundo lugar, a escolha de um fármaco adaptado ao tipo de dor que as medidas do QST permitem gerar será imperial para que o efeito que se espera que o mesmo tenha seja observado. Adicionalmente, um outro aspeto que se considera relevante, e que não foi explorado no presente trabalho, é a possibilidade de diferentes medidas do QST poderem gerar diferentes magnitudes de resposta ao placebo. No presente estudo verificou-se uma clara tendência à significância dos limiares (maioritariamente do CPT e HPT), em detrimento das intensidades ou supralimiais. Para que possamos melhor compreender esta dicotomia, mais estudos precisarão ser desenvolvidos.

⁹ Recorde-se que este real efeito do placebo e do fármaco era calculado considerando as alterações ocorridas no braço vazio, pois desta forma eliminavam-se outras variáveis que pudessem interferir com os seus *outcomes*.

10. Conclusões

A investigação em torno do placebo tem vindo a crescer, particularmente na área da dor. Esse interesse é motivado por uma questão central: Como é que o efeito placebo molda a perceção da dor? É sabido que a eficácia de qualquer tratamento, em parte, é devida ao placebo, concretamente, às expectativas e emoções que no indivíduo se despoletam a respeito do mesmo. De uma perspetiva clínica, o desejável é que o fármaco tenha o máximo de eficácia possível, independentemente do efeito ter a sua origem na farmacodinâmica subjacente, em mecanismos placebo, ou em ambos. Neste contexto, é fundamental reunir todas as ferramentas e condições para que o indivíduo beneficie ao máximo do tratamento. Ora, no contexto de investigação, para estudar o efeito placebo e os fatores que o influenciam, e assim fazer emergir *insights* acerca de como maximizar a eficácia de qualquer tratamento na prática clínica, um rigoroso *design* necessita ser implementado. Sem um grupo que não seja sujeito a qualquer intervenção não é possível avaliar a resposta ao placebo, pois não saberíamos se as alterações que se verificaram após a administração do placebo não ocorreriam naturalmente num grupo controlo.

No presente estudo mostrou-se que, de facto, a inserção de um braço vazio altera a avaliação que se faz do efeito placebo. Sem considerá-lo teríamos concluído que nenhum efeito placebo tinha sido gerado, contudo ao incluí-lo percebemos que em, pelo menos, duas medidas a resposta ao placebo tinha sido significativa. É de ressaltar também o papel das expectativas, nomeadamente das expectativas negativas, na analgesia por placebo. Indivíduos com expectativas negativas elevadas tendem a apresentar hiperalgesia após a administração do placebo, enquanto os que apresentam expectativas negativas mais baixas são mais responsivos ao mesmo, i.e., apresentam uma menor sensibilidade após a sua administração. Os resultados obtidos apontam, por fim, no sentido de se considerar a sequência de tratamentos em estudos cruzados, pois indivíduos que começam com tratamento placebo são mais responsivos ao mesmo, comparativamente aos que iniciam o tratamento com a substância ativa.

Em suma, os resultados apresentados nesta dissertação demonstraram a importância de um *empty arm* em estudos que se propõem estudar o efeito placebo e a necessidade de se atender à evolução da sintomatologia também em indivíduos saudáveis. Espera-se que os resultados aqui encontrados venham enriquecer este corpo de conhecimento, e contribuir para o desenvolvimento da atmosfera necessária com vista a

maximizar a eficácia de qualquer tratamento, reduzindo o sofrimento dos doentes com condições de dor crónica.

Referências Bibliográficas

- Ader, R., & Harrington, A. (1997). The placebo effect: An interdisciplinary exploration.
- Alexopoulos, G. S., Kanellopoulos, D., Murphy, C., Gunning-Dixon, F., Katz, R., & Heo, M. (2007). Placebo response and antidepressant response. *The American journal of geriatric psychiatry*, 15(2), 149-158.
- Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2008). The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosomatic medicine*, 70(7), 811-818.
- Barham, L. (2012). Economic burden of chronic pain across Europe. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 26(1), 70-72.
- Beecher, H.K. (1946). Pain in men wounded in battle. *Annals of Surgery*, 123(1), 96-105.
- Beecher, H.K. (1955). The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 159(17): 1602-1606.
- Benedetti, F. (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48, 33-60.
- Benedetti, F. (2009). *Placebo Effects: Understanding the Mechanisms in Health and Disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Benedetti, F., Amanzio, M., & Thoen, W. (2011). Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors. *Psychopharmacology*, 213(4), 791-797.
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339-354.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience*, 23(10), 4315-4323.
- Bingel, U. (2014). Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *Jama*, 312(7), 693-694.

- Breivik, H., Eisenberg, E., & O'Brien, T. (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*, 13(1), 1229.
- Brown, C. A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2008). Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain*, 135(3), 240-250.
- Brown, C. A., Seymour, B., El-Deredy, W., & Jones, A. K. (2008). Confidence in beliefs about pain predicts expectancy effects on pain perception and anticipatory processing in right anterior insula. *Pain*, 139(2), 324-332.
- Brown, C., Watson, A., Morton, D., Power, A., El-Deredy, W., & Jones, A. (2011). Role of central neurophysiological systems in placebo analgesia and their relationships with cognitive processes mediating placebo responding. *Future Neurology*, 6(3), 389-398.
- Brunia, C. H. M., & Van Boxtel, G. J. M. (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 59-75.
- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman medical journal*, 25(3), 155.
- Bustan, S., Gonzalez-Roldan, A. M., Schommer, C., Kamping, S., Löffler, M., Brunner, M., ... & Anton, F. (2018). Psychological, cognitive factors and contextual influences in pain and pain-related suffering as revealed by a combined qualitative and quantitative assessment approach. *PloS one*, 13(7), e0199814.
- Calì, G., Ambrosini, E., Picconi, L., Mehling, W., & Comitteri, G. (2015). Investigating the relationship between interoceptive accuracy, interoceptive awareness, and emotional susceptibility. *Frontiers in psychology*, 6, 1202.
- Chen, X., Zou, K., Abdullah, N., Whiteside, N., Sarmanova, A., Doherty, M., & Zhang, W. (2017). The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical rheumatology*, 36(7), 1623-1630.
- Chipperfield, J. G., Hamm, J. M., Perry, R. P., Parker, P. C., Ruthig, J. C., & Lang, F. R. (2019). A healthy dose of realism: the role of optimistic and pessimistic

- expectations when facing a downward spiral in health. *Social Science & Medicine*, 232, 444-452.
- Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R (1999). A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage* 9: 563–571.
- Chung, S. K., Price, D. D., Verne, G. N., & Robinson, M. E. (2007). Revelation of a personal placebo response: its effects on mood, attitudes and future placebo responding. *Pain*, 132(3), 281-288.
- Cimpean, A., & David, D. (2019). The mechanisms of pain tolerance and pain-related anxiety in acute pain. *Health Psychology Open*, 6(2), 2055102919865161.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter?. *Nature reviews neuroscience*, 6(7), 545-552.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, 124(1-2), 126-133.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 20(5), 435-439.
- Colloca, L., & Finniss, D. (2012). Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *Jama*, 307(6), 567-568.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosomatic medicine*, 73(7), 598.
- Colloca, L., Flaten, M. A., & Meissner, K. (Eds.). (2014). *Placebo and pain: from bench to bedside*. Academic Press.
- Colloca, L., Sigaud, M., & Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136(1-2), 211-218.
- Corsi, N., & Colloca, L. (2017). Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Frontiers in Psychology*, 8, 308.
- Craggs, J. G., Price, D. D., Perlstein, W. M., Verne, G. N., & Robinson, M. E. (2008). The dynamic mechanisms of placebo induced analgesia: evidence of sustained and transient regional involvement. *Pain*, 139(3), 660-669.

- Crofford, L. J. (2013). Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis research & therapy*, 15(S3), S2.
- Cronan, T. A., Serber, E. R., Walen, H. R., & Jaffe, M. (2002). The influence of age on fibromyalgia symptoms. *Journal of aging and health*, 14(3), 370-384.
- Diatchenko, L., Fillingim, R. B., Smith, S. B., & Maixner, W. (2013). The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(6), 340.
- Dickenson, A. H., & Sullivan, A. F. (1987). Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*, 26(8), 1235-1238.
- Doongaji, D. R., Vahia, V., & Bharucha, M. P. E. (1978). On placebos, placebo responses and placebo responders-A Review of psychological, psychopharmacological and psychophysiological factors, II-psychopharmacological and psychophysiological factors. *Journal of postgraduate medicine*, 24(3), 147.
- Dworkin, R., Turk, D., Farrar, J., Haythornthwaite, J., Jensen, M., Katz, N., Kerns, R., Stucki, G., Allen, R., Bellamy, N., Carr, D., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B., Hertz, S., Jadad, A., Kramer, L., Manning, D., Martin, S., McCormick, C., McDermott, M., McGrath, P., Quessy, S., Rappaport, B., Robbins, W., Robinson, J., Rothman, M., Royal, M., Simon, L., Stauffera, J., Steina, W., Tolleita, J., Wernicke, J. & Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN*, 113, 9-19. DOI: 10.1016/j.pain.2004.09.012
- Dworkin, S. F., Chen, A. C., LeResche, L., & Clark, D. W. (1983). Cognitive reversal of expected nitrous oxide analgesia for acute pain. *Anesthesia and analgesia*, 62(12), 1073-1077.
- Elsenbruch, S., Kotsis, V., Benson, S., Rosenberger, C., Reidick, D., Schedlowski, M., ... & Gizewski, E. R. (2012). Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: an fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain*, 153(2), 382-390.

- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize?. *Nature reviews Drug discovery*, 12(3), 191-204.
- Espírito Santo, H., & Daniel, F. (2017). Calcular E Apresentar Tamanhos Do Efeito EM Trabalhos Científicos (1): As Limitações Do $P < 0,05$ Na Análise De Diferenças De Médias De Dois Grupos (Calculating and Reporting Effect Sizes on Scientific Papers (1): $P < 0.05$ Limitations in the Analysis of Mean Differences of Two Groups). *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*, 1(1), 3-16.
- Faria, V., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2008). Imaging the placebo response: a neurofunctional review. *European Neuropsychopharmacology*, 18(7), 473-485.
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN®*, 152(10), 2399-2404.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Lyby, P. S., & Bjørkedal, E. (2011). The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1818-1827.
- Flaten, M.A., Meissner, K., & Colloca, L. (2014). Methodologic Aspects of Placebo Research. In *Placebo and pain: from bench to bedside*. Academic Press.
- Fritz, J. M., George, S. Z., & Delitto, A. (2001). The role of fear-avoidance beliefs in acute low back pain: relationships with current and future disability and work status. *Pain*, 94(1), 7-15.
- Fuentes, J., Armijo-Olivo, S., Magee, D. J., & Gross, D. P. (2011). A preliminary investigation into the effects of active interferential current therapy and placebo on pressure pain sensitivity: a random crossover placebo controlled study. *Physiotherapy*, 97(4), 291-301.
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological psychology*, 104, 65-74.

- Gibbons, F. X., Carver, C. S., Scheier, M. F., & Hormuth, S. E. (1979). Self-focused attention and the placebo effect: Fooling some of the people some of the time. *Journal of Experimental Social Psychology*, 15(3), 263-274.
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Raman, R., & Stebbins, G. T. (2000). Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology*, 54(3), 710-710.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... & Dubois, B. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.
- Gracely, R.H., Lota, L., Walter, D.J., & Dubner, R. (1988). A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. *Pain*, 32(1), 55-63.
- Granot, M., Granovsky, Y., Sprecher, E., Nir, R. R., & Yarnitsky, D. (2006). Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain*, 122(3), 295-305.
- Gutman, D., Benderli, A., Laufer, D., & Levi, J. (1975). Congenital analgesia: Report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 39(6), 867-869. DOI: DOI: 10.1016/0030-4220(75)90106-1
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine*, 344(21), 1594-1602.
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of internal medicine*, 256(2), 91-100.
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2006). Unsubstantiated claims of large effects of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies. *Journal of clinical epidemiology*, 59(4), 336.
- Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P.C. (2010). Placebo interventions for all Clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.*:CD003974.

- Hummel, P., & van Dijk, M. (2006, August). Pain assessment: current status and challenges. In *Seminars in Fetal and Neonatal medicine* (Vol. 11, No. 4, pp. 237-245). WB Saunders.
- International Association for the Study of Pain. (2020). IASP Terminology. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475>
- Jensen, M.P. (2013). The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *The Journal of Pain*, 4, 2-21.
- Jepma, M., Jones, M., & Wager, T. D. (2014). The dynamics of pain: evidence for simultaneous site-specific habituation and site-nonspecific sensitization in thermal pain. *The Journal of Pain*, 15(7), 734-746.
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., ... & Park, M. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*, 336(7651), 999-1003.
- Keltner, J. R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., & Fields, H. L. (2006). Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 26(16), 4437-4443.
- Kerr, C. E., Milne, I., & Kaptchuk, T. J. (2008). William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101(2), 89-92.
- Kienle, G. S., & Kiene, H. (1996). Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2(6), 39-54.
- Kirk, J. M., Doty, P., & De Wit, H. (1998). Effects of expectancies on subjective responses to oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59(2), 287-293.
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004).

- Kotani, Y., Kishida, S., Hiraku, S., Suda, K., Ishii, M., & Aihara, Y. (2003). Effects of information and reward on stimulus-preceding negativity prior to feedback stimuli. *Psychophysiology*, 40(5), 818-826.
- Koyama T, Tanaka YZ, Mikami A (1998). Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *NeuroReport* 9: 2663–2667.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(36), 12950-12955.
- Krogsbøll, L. T., Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2009). Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC medical research methodology*, 9(1), 1.
- Krogsbøll, L. T., Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2009). Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC medical research methodology*, 9(1), 1.
- Levine, J. D., & Gordon, N. C. (1984). Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*, 312(5996), 755-756.
- Levine, J., Gordon, N., & Fields, H. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*, 312(8091), 654-657.
- Li, D., Puntillo, K., & Miaskowski, C. (2008). A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *The journal of pain*, 9(1), 2-10.
- Lorenz, J., Hauck, M., Paur, R. C., Nakamura, Y., Zimmermann, R., Bromm, B., & Engel, A. K. (2005). Cortical correlates of false expectations during pain intensity judgments—a possible manifestation of placebo/nocebo cognitions. *Brain, behavior, and immunity*, 19(4), 283-295.
- Lou, J. S. (2020). Placebo responses in Parkinson's disease. *International review of neurobiology*, 153, 187-211.

- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2010). Is fear of pain related to placebo analgesia?. *Journal of psychosomatic research*, 68(4), 369-377.
- Lyby, P. S., Aslaksen, P. M., & Flaten, M. A. (2011). Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain—an ERP study. *PAIN®*, 152(10), 2405-2412.
- McCaul, K.D., & Haugtvedt, C. (1982). Attention, distraction, and cold-pressor pain. *J Pers Soc Psychol*, 43(1), 154-62.
- Metrik, J., Rohsenow, D. J., Monti, P. M., McGeary, J., Cook, T. A., de Wit, H., ... & Kahler, C. W. (2009). Effectiveness of a marijuana expectancy manipulation: Piloting the balanced-placebo design for marijuana. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 17(4), 217.
- Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72(1-2), 107-113.
- Mora, M. S., Nestoriuc, Y., & Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1879-1888.
- Morton, D. L., El-Deredy, W., Watson, A., & Jones, A. K. (2010). Placebo analgesia as a case of a cognitive style driven by prior expectation. *Brain research*, 1359, 137-141.
- Mountcastle, V.B. (1974). Pain and temperature sensibilities. In V.B. Mountcastle (Ed.) *Medical Physiology*(pp. 348-381). Saint-Louis: Mosby.
- Ochsner, K. N., Ludlow, D. H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. C., & Mackey, S. C. (2006). Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain*, 120(1-2), 69-77.
- Ohgami, Y., Kotani, Y., Tsukamoto, T., Omura, K., Inoue, Y., Aihara, Y., & Nakayama, M. (2006). Effects of monetary reward and punishment on stimulus-preceding negativity. *Psychophysiology*, 43(3), 227-236.
- Papadopoulos, D., & Mitsikostas, D. D. (2012). A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *Journal of neurology*, 259(3), 436-447.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes*, London: Oxford Univ.

- Petersen, G. L., Finnerup, N. B., Nørskov, K. N., Groesen, K., Pilegaard, H. K., Benedetti, F., ... & Vase, L. (2012). Placebo manipulations reduce hyperalgesia in neuropathic pain. *Pain*, 153(6), 1292-1300.
- Philips, H. C. (1987). Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behaviour research and therapy*, 25(4), 273-279.
- Philips, H.C. (1988). *The Psychological Management of Chronic Pain: A Treatment Manual*. New York: Springer.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., ... & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, 21(24), 9896-9903.
- Poli, S., Sarlo, M., Bortoletto, M., Buodo, G., & Palomba, D. (2007). Stimulus-preceding negativity and heart rate changes in anticipation of affective pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 65(1), 32-39.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, 93(1), 77-84.
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M et al (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22: 3206–3214.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (2003). Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19: 1738–1747.
- Price, D. D., Craggs, J., Verne, G. N., Perlstein, W. M., & Robinson, M. E. (2007). Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*, 127(1-2), 63-72.
- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol.*, 59, 565-590.

- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol.*, 59, 565-590.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3(1), 57-68.
- Price, D. D., Riley III, L. J., & Vase, L. (2003). Reliable differences in placebo effects between clinical analgesic trials and studies of placebo analgesia mechanisms. *Pain*, 104(3), 715-716.
- Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory & motor research*, 9(4), 265-277.
- Rasmussen, P. (1996). The congenital insensitivity-to-pain syndrome (analgesia congenita): report of a case. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 6(2), 117-122. DOI: DOI: 10.1111/j.1365-263x.1996.tb00223.x
- Roebuck, G. S., Urquhart, D. M., Knox, L., Fitzgerald, P. B., Cicuttini, F. M., Lee, S., & Fitzgibbon, B. M. (2018). Psychological factors associated with ultramarathon runners' supranormal pain tolerance: A pilot study. *The Journal of Pain*, 19(12), 1406-1415.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R-D., Beyer, A. et al.,... (2006) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3): 231–243.
- Ross, M., & Olson, J. M. (1981). An expectancy-attribution model of the effects of placebos. *Psychological Review*, 88(5), 408.
- Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., ... & Shibasaki, H. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 20(19), 7438-7445.

- Shapiro, A. K., & Morris, L. A. (1978). *The placebo effect in medical and psychological therapies*. Handbook of psychotherapy and behavior change, 2, 369-409.
- Shetty, N., Friedman, J. H., Kieburtz, K., Marshall, F. J., & Oakes, D. (1999). The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clinical neuropharmacology*, 22(4), 207-212.
- Smith, S. M., Amtmann, D., Askew, R. L., Gewandter, J. S., Hunsinger, M., Jensen, M. P., ... & Burke, L. B. (2016). Pain intensity rating training: results from an exploratory study of the ACTION PROTECCT system. *Pain*, 157(5), 1056-1064.
- Sorbi, M. J., Peters, M. L., Kruse, D. A., Maas, C. J., Kerssens, J. J., Verhaak, P. F., & Bensing, J. M. (2006). Electronic momentary assessment in chronic pain I: psychological pain responses as predictors of pain intensity. *The Clinical journal of pain*, 22(1), 55-66.
- Souza, J. B. D., Grossmann, E., Perissinotti, D. M. N., Oliveira Junior, J. O. D., Fonseca, P. R. B. D., & Posso, I. D. P. (2017). Prevalence of chronic pain, treatments, perception, and interference on life activities: Brazilian population-based survey. *Pain Research and Management*, 2017.
- Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12(8), 1078-1089.
- Sternback, R.A. (1968). *Pain: a psychophysiological analysis*. Academic Press, New York.
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological bulletin*, 130(2), 324.
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature medicine*, 16(11), 1277-1283.
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution., *Journal of consulting and clinical psychology* 70(3), 678.

- Tuttle, A. H., Tohyama, S., Ramsay, T., Kimmelman, J., Schweinhardt, P., Bennett, G. J., & Mogil, J. S. (2015). Increasing placebo responses over time in US clinical trials of neuropathic pain. *Pain*, 156(12), 2616-2626.
- Vase, L., Petersen, G. L., Riley III, J. L., & Price, D. D. (2009). Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *PAIN®*, 145(1-2), 36-44.
- Vase, L., Price, D. D., Robinson, M. E., & Verne, N. (2003). Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Gastroenterology*, 124(4), A115-A116.
- Vase, L., Price, D. D., Verne, G. N., & Robinson, M. E. (2004). The contribution of changes in expected pain levels and desire for pain relief to placebo analgesia. In *Psychological Methods of Pain Control* (pp. 207-234). IASP Press.
- Vase, L., Riley III, J. L., & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, 99(3), 443-452.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2003). The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients: an empirical investigation. *Pain*, 105(1-2), 17-25.
- Vase, L., Robinson, M. E., Verne, G. N., & Price, D. D. (2005). Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*, 115(3), 338-347.
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., ... & Aboyans, V. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, 43(1), 121-128.
- Wager, T. D. (2005). Expectations and anxiety as mediators of placebo effects in pain.
- Wall, P. D. (1992). The placebo effect: an unpopular topic. *Pain*, 51(1), 1-3.

- Watson, A., El-Deredy, W., Vogt, B. A., & Jones, A. K. (2007). Placebo analgesia is not due to compliance or habituation: EEG and behavioural evidence. *Neuroreport*, 18(8), 771-775.
- Wiech, K., & Tracey, I. (2013). Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Frontiers in neuroscience*, 7, 46.
- Younger, J., McCue, R., & Mackey, S. (2009). Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Current pain and headache reports*, 13(1), 39-43.

Apêndice I

Consentimento informado

Encontro: _____

Saudações,

Este é um formulário de consentimento informado, necessário para a participação no estudo.

Pedimos que participe num estudo que se propõe investigar o efeito do ibuprofeno na dor experimental. Como parte da investigação, será convidado a visitar o Laboratório de Inovação em Dor da Universidade de Haifa, para fins de realização da experiência, que inclui 6 sessões. Na primeira sessão, deverá preencher questionários e fornecer dados demográficos. Em seguida, passará por testes que permitirão avaliar a sensibilidade à dor. Após a primeira sessão, serão agendadas três sessões consecutivas, cada uma com cerca de uma hora, que decorrerão ao longo de uma semana. Finalmente, serão agendadas duas sessões finais, nas quais será solicitado que tome uma pílula de ibuprofeno ou de placebo, sendo posteriormente medida, de novo, a sua sensibilidade à dor.

Durante a experiência, irá ser exposto a estímulos dolorosos por equipamentos de laboratório desenvolvidos para produzir esses estímulos. Durante a aplicação dos estímulos, será pedido que especifique a intensidade da dor que irá sentir. Poderá interromper a estimulação assim que pretender, bastando para isso alertar o experimentador. Se tem um tom de pele claro, pode haver uma leve vermelhidão na área exposta à estimulação que desaparecerá após alguns minutos. Deve sublinhar-se que a experiência vai causar dor que terá duração de alguns segundos, mas não será suficiente para causar lesão real ao seu corpo. Poderá, sempre que necessário, fazer perguntas e interromper a sua participação em qualquer fase do estudo.

Após a conclusão da sua participação no estudo, receberá uma quantia de NIS 500, ou a parte proporcional, se não tiver concluído a experiência por completo (6 sessões que durarão no total cerca de 9 horas). A fonte de financiamento para este estudo é a *European Pain Research Association* (EFIC).

Todos os dados de identificação cedidos serão mantidos em sigilo e não se encontrarão disponíveis para ninguém além da equipa de investigação. O seu nome e morada serão mantidos em separado dos resultados do estudo num gabinete fechado no laboratório. As suas respostas permanecerão confidenciais e serão utilizadas apenas para fins de investigação. É importante esclarecer que a sua participação neste estudo é voluntária e a sua objeção não terá qualquer impacto sobre si e não o prejudicará de forma alguma no futuro.

Agradecemos antecipadamente a sua cooperação,

Tempo de participação na investigação:

Investigador responsável: Mata Ihab, RN; BA

Investigador principal: Dr. Roy Triester, chefe do Laboratório de Pesquisa da Dor.

Confirmo a minha participação no estudo após ler e compreender este formulário:

Nome: Assinatura: Encontro:
.....

Cumprimentos,

Nomes dos investigadores: Mata Ihab, Dr. Roi Triester

Contactos que poderá utilizar para esclarecimento de dúvidas:

Laboratório de Inovação em Pesquisa da Dor, Universidade de Haifa: 04-6146214

Ihab: 0506443973

Apêndice II

Questionário Sociodemográfico

Nome _____ Data do teste _____

Telemóvel _____ Telefone residencial _____

Mão Dominante _____

Email: _____

Idade _____

Número de anos de escolaridade _____ Estado civil _____

País de nascimento _____ País de nascimento Pai _____ País de
nascimento Mãe _____

Ano de imigração _____

Religião- a. Judeu b. Cristão c. Muçulmano d. Druze e e.Outra _____

Trabalha? - Sim / Não

Se sim, qual é a sua ocupação? _____

Altura; peso _____

Sentiu dor na última semana, em caso afirmativo, qual foi a intensidade da dor de 0 - sem
dor a 100 a pior dor imaginável _____

a causa da dor _____

Sentiu dor no último mês, em caso afirmativo, qual foi a intensidade da dor de 0 - sem
dor a 100 a pior dor imaginável _____

a causa da dor _____

Para as mulheres - qual foi a data do primeiro dia do último período menstrual?
