

Efectul placebo

PLACEBO EFFECT

Prof. Dr. Ioan Bradu Iamandescu, Conf. Dr. Mihaela Luminița Staicu
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

1. ETIMOLOGIE ȘI ISTORIC

Placebo este echivalentul cuvântului ebraic „ethaalik” și reprezintă forma – la viitor – a verbului latin *placeo* („a plăcea”), care poate fi tradus prin „voi plăcea” sau, mai liber, „voi fi plăcut” (agreabil), similar în germană cu „*Ich werde gefällig*”, expresie prin care autorii germani **Stendel** (1956) și **Shapiro** (1964) – ambii citați de **Janowski și colab.** – defineau sensul cuvântului *Placebos* – nume dat acelor cântăreți medievali (din secolul al XII-lea), care intonau la mesele funerare Psalmul 116, ce conține versetul: „*Placebo domine in regione vivorum*”.

Cuvântul *placebo*, astfel preluat, are sensul de agreabil, plăcut – în sens de promisiune – și deci poate defini așteptarea unui bolnav – când i se dă un medicament – la acțiunea utilă, plăcută a acestuia.

În secolul al XVIII-lea începe acțiunea de evaluare a mijloacelor terapeutice la indivizii sănătoși (**Löffler**), fiind menționat termenul *placebo* în sensul actual (**Kronenberg** – 1986).

În 1932, Martini fundamentează noțiunea de efect placebo, dând curs unor cereri ale întreprinderilor farmaceutice care doreau o evaluare corectă a acțiunii farmacodinamice a noilor preparate medicamentoase (*Verum*), inclusiv delimitarea de influențele sugestiei (aceste din urmă proprietăți studiate cu preparate inactive, denumite *Placebo*).

În zilele noastre, analiza efectelor placebo (EP) se face atât pentru completarea sau înlocuirea acțiunii unor medicamente la omul bolnav, cât și prin studierea acțiunilor farmacodinamice ale noilor medicamente – la bolnavi și la unele loturi de indivizi sănătoși.

Prima substanță folosită ca placebo a fost apa; acțiunea sa „benefică” se baza pe prestigiul profesional al medicului care recomanda administrarea apei ca fiind un remediu foarte bun. Odată cu creșterea nivelului socio-cultural al pacienților, apa a trebuit să fie sterilizată, îmbuteliată în fiole și apoi administrată; au apărut medicamentele placebo, care imitau forma unui medicament, iar conținutul poate fi zahăr, vitamina C, calciu carbonic sau o altă substanță inertă farmacologic. Doar în jur de 30-35% dintre oameni răspund la efectul placebo și nu au nevoie de un medicament cu efect farmacologic. Când încrederea pacientului în medic și medicament este maximă, efectele somatice și psihice ale substanței inactive apar până la 90% dintre pacienți. Trebuie reținut faptul că vindecările placebo nu sunt totale și de durată; de aceea, este important ca medicii care prescriu medicamente active farmacologic să le prezinte cu încredere pacienților, astfel încât efectul placebo, prin puterea sugestiei, să se adauge la efectul medicamentos.

2. CARACTERELE GENERALE ALE SUBSTANȚEI PLACEBO

- a. Inertă farmacodinamic
- b. Efect simptomatic
- c. Durată scurtă
- d. Instalare rapidă
- e. Acțiune nespecifică

3. INDICAȚII ALE FOLOSIRII SUBSTANȚELOR PLACEBO

1. Relație terapeutică excelentă (medic optimist, apropiat, autoritar, preocupat de bolnav, iar acesta – încrezător în medic și medicament).

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Ioan Bradu Iamandescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: iamandb@yahoo

2. Simptomele bolii nu pot fi tratate cu medicamente active sau aplicarea acestora are efecte echivalente, fără a fi grevate de efecte secundare.

3. Situații în care se urmărește sevrajul în urma administrării unui medicament care, după ce și-a îndeplinit rolul terapeutic, nu mai este necesar, dar s-a instalat o dependență.

4. Situații care necesită scăderea dozelor unui medicament activ, cu efecte secundare importante (Schreiber).

5. Situații în care se urmărește dovedirea bazei funcționale (absența substratului organic) al unor simptome „zgomotoase” (Piechowiak).

4. CONTRAINDICAȚII PENTRU SUBSTANȚELE PLACEBO

1. Existența unei medicații active și fără efecte secundare marcate pentru simptomele de tratat (Schreiber). Pacienții la care, după administrarea medicamentului placebo, nu apare nicio schimbare în starea lor de sănătate.

2. Bolnavii placebo negativi, ca și cei care stabilesc o relație terapeutică deficitară cu medicul.

3. Situațiile de aplicare repetată a efectului placebo duc la diminuarea progresivă a acțiunii terapeutice; adesea, apare efectul nocebo, caracterizat prin simptome negative.

4. Folosirea repetată a efectului placebo scade și efectul terapeutic al medicamentelor reale.

5. În cazul bolilor, în care lipsa unei substanțe active poate agrava boala. La bolnavi aflați într-o stare critică, tratați cu placebo, față de cei cu preparate active, în cazul evaluării unor medicamente noi, apare o discriminare – Illhardt consideră că „acolo unde placebo nu mai este un factor terapeutic, ci un factor perturbant, sau devine un surogat al terapiei, atunci apare problema etică”.

5. FORMELE FENOMENULUI PLACEBO

Fenomenul placebo apare în următoarele situații:

- substanțe inactive farmacologic, care sunt administrate ca medicament și diminuează simptomatologia. Aceste substanțe placebo întăresc convingerea pacientului că se însănătoșește după ce ia acest „medicament”; în ultimul timp, sunt utilizate pentru controlul comparativ al eficacității diferitelor produse farmacologice adevărate.

- substanțe/intervenții medicale efectuate pentru o boală a unui pacient și care duc indirect la ameliorarea unei alte boli (de exemplu: după operația de varice ale membrelor inferioare, pacientul nu a mai făcut colici renale).
- orice formă de terapie care e folosită pentru efectele ei nespecifice psihologice și psihofiziologice (cărbunele și apa pentru deochi, cu scopul de a vindeca durerea de cap și starea de rău, o îmbăiere pentru calmarea cefaleei). Frecvent folosite în trecut, în diferite culturi, aceste leacuri, care nu aveau proprietăți medicale, sunt folosite din ce în ce mai rar astăzi (de exemplu: sângele și capul unor animale pentru vindecarea diferitelor boli).

6. EFECTUL PSEUDOPLACEBO ȘI EFECTUL NOCEBO

Efectul nocebo este efectul invers celui așteptat, care apare când nu există încredere în doctor, în medicament, în caz de expectanțe negative privind vindecarea, eșecul tratamentelor anterioare sau când pacientul a fost avertizat că poate fi vorba despre un placebo. Tratamente care, în trecut, nu l-au ajutat pe pacient îl fac pe acesta neîncredător în viitor și orice medicament ar lua e privit cu neîncredere.

De asemenea, acest efect poate fi explicat prin împlinirea profețiilor, referitor la citirea de către pacient a efectelor adverse din prescripțiile medicamentelor. De exemplu, de foarte multe ori nu se informează pacientul despre impotență ca efect advers, pentru că aceasta are un determinism psihologic puternic și s-a observat că, în cazul aflării acestui efect, apariția lui crește considerabil.

Efectul pseudoplacebo se obține când se administrează un medicament activ farmacologic și imediat pacientul începe să se simtă mai bine, se ameliorează simptome asupra cărora medicamentul respectiv nu poate acționa. Așadar, efectul psihologic al medicamentului precede efectul farmacodinamic. Exemplul cel mai tipic pentru această categorie îl reprezintă acțiunea unor preparate pe bază de vitamine de stimulare a apetitului sau producerea unor efecte tonice, acțiunea antibioticelor administrate într-o viroză respiratorie care se vindeca „de la sine” în condiții de repaus (dar bolnavul începe „să se simtă bine” abia după ce a început antibioterapia).

7. FACTORII DE CARE DEPINDE EFECTUL PLACEBO

7.1. Variabile psihologice ale pacientului

În cea mai mare măsură, EP depinde de pacient, dar și medicul are un rol important. Efectul placebo este

influențat și de factorii de mediu, care sunt asociați cu modificarea simptomatologiei, legătura făcându-se, în trecut, între un medicament/condițiile administrării și reducerea durerii.

Școala germană, care a creat și termenul de placebo-reactor (**Batterman, 1957**), a definit caracteristicile placebo-reactivilor și ale placebo-nonreactivilor:

a. Placebo-reactivii

Din acest punct de vedere, **Koronerberg (1982)** nuanțează astfel răspunsul:

1. Indiferent de sex, vârstă și inteligență, pacienții pot fi placebo-reactivi.
2. Referitor la frecvența răspunsurilor pozitive, femeile sunt mai des reactive.
3. Pacienții cu boli mai ușoare răspund mai frecvent prin EP (**Müller, Oerlinghausen – 1986**);
4. Un pacient placebo-reactiv poate deveni placebo-nonreactiv și invers.
5. Referitor la tratamentul care li se acordă, ei sunt mai preocupați și mai multumiți de acest tratament.

În esență, se poate spune că placebo-reactivii au ca numitor comun o mare sugestibilitate, precum și două elemente, referitoare la atitudinea lor față de tratament – necesitatea și inocuitatea acestuia (**Janowski și colab.**).

b. Placebo-nonreactivii

După **Schindel**, astfel de pacienți acționează, practic, în toate domeniile de o manieră potrivnică. Ei sunt caracterizați ca fiind:

- nemaleabili;
- extravertiți;
- agresivi;
- eliberează anxietatea în exterior.

Lange (1987) consideră că nu este posibil să se contureze un tip de personalitate legat de comportamentul față de EP, ci există o interacțiune dinamică (pacientul cu medicul și – între ei – medicamentul (n.n.) prin care se construiește acțiunea placebo-ului.

7.2. Variabile psihologice ale medicului

Mulți autori le consideră de o importanță deosebită, în special din unghiul captării încrederii bolnavului. De

asemenea, ei consideră că nu este înțelept ca medicii să împărtășească pacienților îndoielile lor. S-a realizat un studiu cu medici de familie care au abordat randomizat pacienții cu afecțiuni ușoare într-un *stil pozitiv*, în care li se spunea că se vor vindeca în câteva zile, sau într-un *stil negativ*, când li se spunea că nu se știe ce au cu exactitate. Rezultatele au fost următoarele: doar o treime dintre cei abordați în stilul negativ s-au vindecat în două săptămâni, în timp ce două treimi din grupul pozitiv au evoluat favorabil.

Convingerile medicilor și comportamentul lor contează uneori mai mult decât efectul medicamentului.

a. Calități pozitive ale medicului

1. Prestigiul (prestige suggestion) ca rezultată a două componente de bază:

- pregătirea, atestată de titluri care impun respect (profesor, specialist sau – pentru unii pacienți cu un statut socio-cultural mai redus – funcțiile administrativ-medicale: director de spital, șef de policlinică, de secție spital etc.).
- Rezultatele practice obținute și vehiculate de pacienții vindecați care le „popularizează” în fața celor ce urmează să fie tratați de medicul respectiv.

2. Optimismul terapeutic, inclusiv încrederea în medicamentul ce urmează a fi administrat.

3. Calitățile relaționale: „căldura umană”, atitudinea prietenoasă față de bolnav.

4. Comunicare explicită referitoare la acțiunea medicamentului în cadrul unor explicații succinte asupra bolii și perspectivelor evolutive ale acesteia, folosind un limbaj adecvat bolnavului.

5. Autoritatea medicului: cu toate că ultimele două trăsături tind să o micșoreze, există întotdeauna un anumit mod de a recupera aceste avansuri făcute bolnavului, conducând la o autoritate a medicului acceptată liber de către bolnav și care poate fi implicată pozitiv în EP.

b. Calități negative (medical anti-placebo, cf. Schindel)

1. Opusul celor pozitive, mai sus înfățișate.

2. Lipsă de preocupare față de bolnav.

3. Indiferență față de medicamentul pe care îl prescrie.

7.3. Variabila medicament

Enumerăm succint acele trăsături ale EP prezentate anterior:

1. Noutate.
2. Administrare parenterală.
3. Design (plăcut, sofisticat).
4. Gustul medicamentului adesea important, mai ales în cazul „țintirii” unor simptome de disconfort psihic. Experimental, s-a putut dovedi că un preparat placebo cu gust foarte amar, administrat drept cafeină, a produs efecte psihice asemănătoare cu cafeaua într-o măsură mai mare decât atunci când s-a administrat cofeina, prezentată drept preparat placebo (**Metter – 1986**).
5. Mirosul (este cunoscut efectul intens asupra stării lipotimice și, în general, asupra unor simptome psihice, variate, exercitat de extractul de valeriană, cu acțiune farmacodinamică reală destul de redusă sau efectul clasicei „sticlute cu săruri”).
6. Culoarea: în 1970, Shapiro a stabilit câteva principii referitor la posibilitatea culorii medicamentelor administrate per os de a genera EP:
 - în stările anxioase: verdele, mai activ decât roșul;
 - în stările depresive: galbenul;
 - în stările de iritabilitate: bleul și verdele.

8. MECANISMELE INVOCATE ȘI/SAU DEMONSTRATE ÎN APARIȚIA EFECTULUI PLACEBO

8.1. Elementele demonstrate

Există o certitudine asupra câtorva mecanisme care stau la baza EP.

1. Natura sugestivă a proceselor primare (psihice) implicate în reacție (încredere crescută, condiționarea plavloviană, reducerea anxietății).
2. Vehicularea stimulilor (psihici) pe căile sistemului nervos, demonstrată de imposibilitatea obținerii EP sub narcoză.
3. Obligativitatea existenței lucidității conștiinței pacientului, EP neputând fi produs în cursul somnului acestuia.
4. Implicarea endorfinelor în cazul EP obținut la bolnavii care acuză diverse alгии. Demonstrarea acestei participări a fost făcută cu ajutorul Naloxonului

(antagonist al morfinei), care menține durerile pacientului la aceeași intensitate, în ciuda administrării unui preparat placebo care – anterior – reușise să le suprimă (**Levine, 1978**). De asemenea, sunt implicate catecolaminele, cortizolul și mecanismele psihoneuroimunologice.

8.2. Elemente aflate în discuție

1. EP produs de amendarea crizelor de astm prin administrarea în perfuzie a unor fiole de glucoză, după ce, anterior, efectul fusese obținut prin administrare ACTH (pe care bolnavul continua să creadă ca o primește în perfuzie) ridică problema participării unor mecanisme reflex condiționate, motiv pentru care **Metter (1986)** invoca „teoria învățării” la baza explicării EP.
2. Acțiunea mesajului sugestiv, transmis de către medic bolnavului, ale cărui structuri și receptori influențează simptome psihice ca insomnia, anxietatea, care apar în cursul și ca urmare a situațiilor de stres.
3. Există și alte tipuri de substanțe eliberate (ca endorfinele) în cursul desfășurării efectului placebo (**Janovsky și col.** sugerează – tot printr-o întrebare! – posibilitatea asistenței unor factori endogeni umorali eliberați de către subiecții placebo-reactivi în cursul EP).
4. Efectele mult mai rapide exercitate asupra unor simptome decât medicamentele active (de ex. Aspirina ameliorează cefaleea sau Digoxinul reduce tahicardia) sau decât ar permite-o acțiunea lor farmacodinamică propriu-zisă se pot încadra și ele în EP, deși definiția strictă face apel la substanțele farmacodinamice inerte.

Admițând această încadrare, ne punem întrebarea dacă în acest caz se poate deduce o acțiune ale stimulului sugestiv pe aceleași rupturi ale medicamentelor respective, dar cu caracter de catalizator de scădere a pragului de acțiune propriu-zisă a medicamentului.

5. Eliberarea de endorfine este efectuată, în cadrul EP, pe o altă cale decât cea realizată din cursul oricărui (sau cu predilecție, al unui anumit) stres psihic.

Rezumând, date mai recente evidențiază cele **3 mecanisme majore** care explică apariția placebo:

1. **Modelul opioid.** Analgezia (dispariția durerii) indusă placebo poate fi anihilată de naloxon (antagonist opioid).
2. **Modelul condiționării reflexe.** Hrobjartsson și Gozscze au demonstrat că efectul placebo este datorat condiționării reflexe unor aspecte exterioare ale

medicului (inclusiv halatul alb, gesturile sale) și ambianța cunoscută a cabinetului etc.

3. Modelul expectației. Corespunde implicației pozitive a unor mari speranțe pe care și le pune bolnavul într-un medic cu prestigiu sau într-un medicament renumit, dar și a unor așteptări concrete asupra unei presupuse acțiuni a medicamentului.

9. PROBLEME DE ORDIN ETIC ȘI PSIHOLGIC REFERITOARE LA UTILIZAREA EFECTULUI PLACEBO ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Întrucât există posibilitatea pentru unii medici să administreze substanțe placebo (sub nume sofisticate, cu sau fără design, inductor, și el, de EP) în cazul unor simptome cărora nu au răbdarea sau știința de a le găsi cauzele, este necesară o reglementare, în spiritul bioeticii, a recurgerii de către medic la EP în cursul tratării bolilor (nu numai ca mijloc legitim de verificare a valorii terapeutice a noilor preparate medicamentoase).

Autori ca **Piechwiak (1986)**, **Scheider (1986)** și **Janowsky și colab. (1988)**, **Illger (1988)** și **Samson (1988)** au încercat să evalueze indicațiile și contraindicațiile utilizării EP în practica medicală. Sintetizând datele acestor autori și adăugând o serie de considerații personale, se pot delimita mai multe grupe.

10. INTEGRAREA EFECTULUI PLACEBO ÎN CADRUL ECUAȚIEI TERAPEUTICE

În relația terapeutică, efectul placebo reiese din interacțiunea dintre modurile de comunicare, dintre

crediințele, gândurile și așteptările medicului și ale pacientului.

Efectul placebo ar putea fi rezumat în ecuația (1) de tipul:

(1) $SP(\text{inact}) + Ef\psi(\text{sug}) = \downarrow$ Simptome somatice sau psihice

Tratamentul medicamentos al uni bolnav care suferă concomitent un EP „adițional” poate fi rezumat în ecuația (2):

(2) $Smed(\text{act}) + Ef\psi(\text{sug}) = \downarrow\downarrow$ Simptome somatice sau psihice

În cadrul unor psihoterapii suportive, medicul adaugă la acțiunea reală (farmacodinamică) a medicamentului administrat și o „doză” variabilă de efect sugestiv (de tip placebo), crescând eficiența globală a tratamentului și putând diminua doza necesară de medicament pentru același efect favorabil terapeutic.

Efectul nocebo apare ca o diminuare (tot de ordin sugestiv) din acțiunea farmacodinamică a medicamentului dar, în geneza lui, intervin o serie de factori suplimentari față de EP, analizați și în cadrul capitoului despre complianța terapeutică.

Întrucât medicul este elementul motor, cu rol optimizant al relației terapeutice (RIP-DrPT), implicându-se activ în psihoterapia suportivă, el trebuie să extindă influența favorabilă a acestei arme terapeutice psihologice și în domeniul – de asemenea psihologic – al efectelor placebo, adăugând acțiunile benefice ale acestuia la efectul medicației active.

BIBLIOGRAFIE

- Ader R., Cohen N.** CNS – immune system situations: conditioning phenomena, *Behavioraland Braesi Sciences*, 1995, 8, 379-95.
- Hrobjartsson A., Gotzsche P.C.** Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 2001 May 24; 344(21): 1594-1602.
- Iamandescu I.B.** Efectul placebo, *Infomedica*, 1995, 2, 94-98.
- Iamandescu I.B.** Psychoneuroallergology, Romcartexim, București, 1998.
- Janowski K., Oehme P., Bigus S., Gores E.** Neue Gehichpunkte in der Placebo – problematik, *Medicamentum*, 1989; 89: 6-13.
- Luban-Plozza B., Laederach-Hoffmann K., Knaak L., Dickhaut H.H.** Der Arts als Arznei, Deutsche Artze Verlag, Koln, 1996.
- Percek A.** Stresul și relaxarea, Ed. Teora, București, 1992.
- Rickels, Dowing.** Metodologische Aspekte bei der Prüfung der Antidepressiva. p. 183-200 In: Kielholtz P. (red.) *Depressive Zustände*. H. Huber, Bernn 1972.
- Schapiro A.K.**, în: Clark W.G., Del Giudice J., eds. *Principles of psychopharmacology*. New York: Academic Press, 1978.
- Seiwert C.** The placebo effect: It's not all in your head, HMS Beagle, accesat pe 25 mai 2001. Nr. 103.