



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Marília



CULTURA
ACADÊMICA
Editora

A relação mente-cérebro e o efeito placebo: uma abordagem dupla face Jonas Gonçalves Coelho

Como citar: COELHO, J. G. A relação mente-cérebro e o efeito placebo: uma abordagem dupla face. *In:* ALVES, M. A. (org.). **Cognição, emoções e ação**. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2019. p. 201-220.
DOI: <https://doi.org/10.36311/2019.978-85-7249-019-1.p201-220>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

A RELAÇÃO MENTE-CÉREBRO E O EFEITO PLACEBO: UMA ABORDAGEM DUPLA FACE

Jonas Gonçalves Coelho

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp
jonas.coelho@unesp.br

INTRODUÇÃO

Admitindo a existência do fenômeno conhecido como *efeito placebo*, assumimos ser este um tema privilegiado para se refletir sobre a relação entre mente consciente e cérebro, num contexto mais amplo envolvendo o corpo e o ambiente externo ao corpo. Isso porque o efeito placebo, segundo uma breve definição proposta pelo neurocientista Oken (2008, p. 2812)¹, é um termo “guarda-chuva” que abarca os “[...] resultados benéficos para a saúde, os quais não estão relacionados a efeitos biológicos relativamente diretos de uma intervenção, podendo ser induzidos por um agente que, por si mesmo, é inerte.”. Como será visto posteriormente, os *resultados benéficos para a saúde* são os *efeitos positivos* envolvendo as bases biológicas tanto de doenças/sintomas predominantemente mentais (psicológicas), ainda que indissociáveis de uma manifestação corpórea, tais como a dor, a depressão, a ansiedade e o estresse, quanto de doenças com uma sintomatologia mais predominantemente biológica, em que pese os aspectos mentais (psicológicos) envolvidos, tais como a doença de Parkinson e a esclerose múltipla.

Procuraremos mostrar, também, que as causas desses *resultados positivos* não são as propriedades bioquímicas ativas das substâncias físicas envolvidas, as quais são caracterizadas como “inertes”, ou seja, como não portadoras de poder causal efetivo capaz de agir sobre as bases biológicas da sintomatologia ou patologias por elas tratadas. O aspecto relevante e distintivo da intervenção placebo é de natureza mental (psicológica), embora associada a eventos e entidades físicos tais como “[...] palavras, ges-

¹ As citações incluídas no texto, excetuando a de Robert Lent, foram traduzidas pelo autor a partir da versão original em inglês.

<https://doi.org/10.36311/2019.978-85-7249-019-1.p201-220>

tos, pílulas, aparelhos e cirurgia [...]”, estabelece Oken (2008, p. 2812). Para serem indutores de efeito placebo, os agentes e ações citados devem ser portadores de propriedades específicas, as quais induzem nos sujeitos experimentais, e/ou pacientes, estados mentais (psicológicos) conscientes que são eficazes na produção de “[...] um estado fisiológico que antecipe e contribua para a ocorrência de algum resultado futuro relacionado à saúde [...]”, diz Oken, (2008, p. 2812). O que está aqui em questão, portanto, é a relação entre estados/processos mentais/psicológicos e estados/processos cerebrais, ambos interagindo com o corpo e o ambiente externo ao corpo, como indicado na seguinte caracterização do efeito placebo resumidamente apresentada por Atlas e Tor Wager (2009, p. 4):

Na medida em que os tratamentos placebo são agentes que curam, seu poder apoia-se no contexto psicobiológico que cerca o tratamento, resultando em uma resposta ativa no cérebro e no corpo do paciente. Tratamentos placebo são, por definição, pistas sensoriais (estímulos visuais, sons, toques, sabores, odores, ou combinações deles) que impactam o cérebro, mas não afetam especificamente os resultados relacionados à saúde (por exemplo, a dor relatada, atividade em áreas relevantes do cérebro, sintomatologia clínica) por meios mais diretos. Desse modo, para um placebo ter um efeito real, ele deve induzir alguma resposta ativa no cérebro que causa uma mudança terapêutica no comportamento, na experiência ou na fisiologia que, por sua vez, influencie o resultado. Referimos ao processo ativo de perceber e interpretar essas pistas sensoriais como *resposta placebo*.

Desse modo, o desafio é entender como as propriedades dos agentes placebo induzem estados/processos mentais/psicológicos específicos nos sujeitos experimentais e como esses estados/processos mentais/psicológicos interagem com os estados/processos cerebrais/corporais associados ao efeito placebo. Sem fazer referência ao papel do ambiente, Price, Finniss e Benedetti (2008, p. 585) apresentam esse problema nos seguintes termos:

Poderosos efeitos placebo refletem relações entre mente-cérebro-corpo, sendo necessário explicar filosoficamente essas relações sem recorrer ao materialismo eliminativista ou a formas de dualismo que separam completamente a mente do corpo.

A forma como o problema é apresentado indica a adesão dos neurocientistas a uma concepção fisicalista não-reducionista da relação mente-cérebro-corpo. Nela, a mente é essencialmente distinta do cérebro-corpo, não podendo ser nem reduzida e nem separada do cérebro-corpo, muito menos eliminada em favor da suposta existência exclusiva do par cérebro-corpo. Isso significa que a relação entre a mente e o cérebro-corpo é fundamental no efeito placebo, tese que os neurocientistas pretendem demonstrar, transferindo para os filósofos a tarefa de explicar como, sendo propriedade distinta, irreduzível e inseparável da estrutura e funcionamento do cérebro-corpo, poderia a mente agir causalmente sobre o cérebro-corpo. A rigor, o problema filosófico fundamental, motivado pelo modo como a questão do efeito placebo é colocada pelos neurocientistas, refere-se à ação da mente sobre o cérebro-corpo, visto que os neurocientistas parecem acreditar que os eventos mentais resultam da atividade cerebral e que cabe à neurociência explicar os estados/processos cerebrais envolvidos.

Aceitando o desafio proposto acima pelos neurocientistas, qual seja, explicar a relação mente-cérebro-corpo, incluímos também o ambiente externo, tomando como fio condutor o efeito placebo. Dividimos o presente capítulo em três partes principais. Nas duas primeiras, tratamos, respectivamente, da natureza dos estados/processos mentais (psicológicos), e dos estados/processos neurofisiológicos constitutivos do efeito placebo. Na terceira parte, apresentamos uma proposta explicativa da relação ambiente-mente-cérebro-corpo no efeito placebo, a partir da “abordagem dupla face”, cujas teses principais resumimos a seguir: 1. A mente, entendida como mente consciente, e o cérebro, incorporado e situado física e mentalmente, são distintos, inseparáveis e irreduzíveis; 2. Deve-se, por um lado, considerar as bases cerebrais, estruturais e funcionais, microfísicas e macrofísicas, tanto da existência quanto das propriedades dos estados/processos mentais conscientes (mente → cérebro); 3. Deve-se, por outro lado, considerar o papel da mente consciente na organização estrutural e funcional do cérebro, ou seja, o quanto a estrutura e funcionalidade do cérebro, em seus níveis microfísico e macrofísico, são determinadas pela mente consciente (cérebro → mente).

Tendo em vista a variedade e a complexidade dos efeitos placebo, revelada pela profícua literatura neurocientífica dedicada a essa

temática, focamos naquele que é o efeito placebo mais estudado, ou seja, a analgesia placebo².

1 A MENTE CONSCIENTE NA ANALGESIA PLACEBO

Vase et al. (2011) procuram mostrar que, e como, a *experiência direta dos pacientes* ou seja, a *percepção da intervenção terapêutica* desempenha um papel central nos efeitos analgésicos placebo. Basicamente, os autores argumentam que pílulas de farinha e/ou açúcar, assim como injeções salinas, adquirem algum grau de eficácia na redução de sintomas, tais como a dor, ou seja, efeito placebo, devido ao modo como os pacientes as percebem. Dizem Vase et al. (2011, p. 1913):

Recentemente, a resposta placebo tem sido definida como uma redução de um sintoma em um indivíduo, resultante de sua percepção da intervenção terapêutica. [Daí proporem-se a investigar] como a percepção que o paciente tem do tratamento pode influenciar os seus resultados [e, além disso, como se dão as] interações entre o psicológico e o neurofisiológico envolvidas na redução do sintoma.

O que está apenas implícito na maior parte da literatura neurocientífica sobre o efeito placebo é explicitamente afirmado pelos autores acima citados. A *consciência* é um componente intrínseco da “experiência” ou “processo perceptivo dos pacientes” em relação aos tratamentos que recebem. Conforme Vase et al. (2011, p. 1913, grifo nosso):

[...] a nossa definição de respostas placebo aplica-se a uma categoria de respostas que requer *reconhecimento consciente* de um agente externo [e, ainda], olharemos primariamente para as *experiências conscientes dos pacientes* e discutiremos alguns de seus possíveis correlatos neurofisiológicos.

² Ao falar sobre a relação entre dor e efeito placebo, Lent (2002, p. 236) afirma: “Uma observação cotidiana de todas as pessoas é que a percepção da dor depende do contexto psicológico e social em que ela é provocada e que, em certo sentido, a sua intensidade pode ser autocontrolada [...] Soldados feridos durante uma batalha sentem menos dor do que indivíduos com ferimentos semelhantes ocorridos em situações domésticas. É que a motivação para lutar ou a expectativa de ser removido do campo de batalha são fatores psicológicos atenuadores da experiência dolorosa. Justamente o contrário acontece nos casos de acidentes domésticos: o indivíduo será afastado de sua casa e hospitalizado, terá de gastar dinheiro para curar-se e não poderá trabalhar ou divertir-se durante algum tempo. Pessoas submetidas à dor crônica podem melhorar consideravelmente quando passam por sessões de hipnose [...] É o conhecido efeito placebo, o mesmo que faz com que a administração de substâncias inócuas a pacientes com dor provoque melhora às vezes até maior do que a administração de medicamentos analgésicos.”

Considerando a relevância desse aspecto para os objetivos deste texto, e objetivando enfatizá-lo, acrescentarei, de agora em diante, em itálico, as palavras “consciência” ou “consciente”, tanto aos termos “percepção” e “experiência”, quanto aos termos relacionados a outros estados/processos psicológicos/mentais envolvidos com o efeito placebo.

Basicamente, o conteúdo ou significado da percepção *consciente* do paciente em experimentos que envolvem o efeito analgésico placebo, consiste na crença/expectativa³ *consciente* de que a intervenção do médico/experimentador é uma ação terapêutica efetiva. Daí os autores propõem pesquisas “qualitativas”, as quais consistem, conforme Vase et al. (2011, p. 1913), em “[...] entrevistar diretamente o paciente durante o tratamento placebo ou ativo.”. Com isso, buscam entender o papel dos *inputs* visuais e auditivos na geração do significado *consciente* eu estou recebendo um tratamento para a redução de dor. Isso porque a crença/expectativa *consciente* do paciente depende de fatores ambientais externos. Dentre estes, citamos a postura positiva ou negativa do experimentador/médico, frequentemente expressa verbalmente, em relação ao resultado do tratamento. Ou seja, a postura do experimentador/médico não apenas faz com que o paciente *entenda* que a intervenção é terapêutica, mas também o leva a adquirir crenças/expectativas, desejos e sentimentos *conscientes* em relação à eficácia do tratamento. Em outras palavras, as sugestões verbais “[...] dadas para o alívio da dor exercem sua influência por meio das expectativas, desejos e sentimentos emocionais.”, dizem Vase et al. (2011, p. 1914). Estes seriam os fatores cognitivos, volitivos e afetivos *conscientes* imediata e diretamente responsáveis pela analgesia placebo. As ideias acima apresentadas são justificadas a partir de um grande número de pesquisas dedicadas exclusivamente à analgesia placebo. Para que se tenha uma ideia sobre o modo como elas são realizadas, apresentamos, a seguir, um dentre os muitos exemplos de estudos citados por Vase et al. (2011).

A pesquisa consistiu na avaliação dos níveis de expectativa *consciente*, de desejo *consciente* e de ansiedade *consciente*, relacionados ao efeito analgésico placebo, de 25 pacientes portadores de Síndrome de Intestino Irritável (IBS). Eles foram entrevistados após receberem ou tratamento

³ Os termos “crença” e “expectativa” são utilizados como sinônimos, significando um estado/processo cognitivo consciente, e não volitivo consciente, relacionado ao futuro. Ver-se-á, a seguir, que utiliza-se o termo “desejo” para o estado/processo volitivo consciente envolvido com o efeito placebo.

placebo ou tratamento ativo, ou seja, lidocaína retal. Tanto os entrevistadores quanto os pesquisadores não sabiam o tipo de tratamento que os pacientes receberam. As entrevistas consistiam em uma parte aberta e uma estruturada. Na primeira parte, os pacientes deveriam reviver e descrever a sua experiência ao longo da sessão de tratamento. Na parte estruturada os pacientes deveriam primeiramente falar sobre suas experiências com o médico que conduziu o estudo e suas percepções do agente, placebo ou lidocaína. Em seguida, falar dos seus focos de atenção, pensamentos e sentimentos, durante os primeiros e últimos 20 minutos da sessão. Por fim, retratariam suas expectativas e desejos em relação às suas dores e redução da dor durante a sessão como um todo, explicam Vase et al. (2011).

Após receberem tratamento placebo ou lidocaína (sessão placebo com 13 pacientes e sessão lidocaína com 12 pacientes), as respostas dos 25 pacientes foram divididas e categorizadas conforme as suas “percepções do tratamento”, sendo agrupadas em três categorias e respectivas subcategorias, como se segue.

A primeira categoria, denominada *percepção de receber um tratamento ativo*, consistia em agrupar as respostas dos pacientes conforme acreditassem estar recebendo um *tratamento ativo* ou um *tratamento placebo*. A segunda categoria, denominada “fatores que influenciam as percepções que os pacientes tinham do tratamento”, foi dividida em duas subcategorias chamadas de “percepção do médico” e “percepção da descrição do agente”. A primeira subcategoria consistia na avaliação, por parte dos pacientes, da amabilidade e credibilidade do médico. Já a segunda consistia em verificar se os pacientes acreditavam estar recebendo um tratamento ativo ou um tratamento placebo. A terceira categoria, denominada “fatores que podem ser relacionados ao desenvolvimento temporal da experiência dos efeitos analgésicos placebo”, foi dividida em duas subcategorias. A primeira delas, denominada “foco da atenção”, avaliava o foco de atenção *consciente* dos pacientes durante os primeiros e os últimos 20 minutos da sessão do experimento. Isso compreende averiguar o quanto os pacientes estavam atentos, seja aos eventos internos – por exemplo, sensações corpóreas e sentimentos –, seja aos eventos e objetos externos, tais como as palavras do experimentador e os objetos do ambiente, por exemplo, o relógio. A segunda subcategoria, denominada “sentimentos emocionais”, considerava os sentimentos emocionais *conscientes* dos pacientes, ou seja,

os níveis de “calma” e “ansiedade”, durante os primeiros e últimos 20 minutos da sessão experimental.

Resumidamente, as conclusões dessa pesquisa são as seguintes:

1. O percentual dos pacientes que acreditavam *conscientemente* estar recebendo placebo ou tratamento ativo de lidocaína foi semelhante nos dois grupos, ou seja, daqueles que estavam recebendo tratamento ativo e no daqueles que estavam recebendo placebo. A explicação proposta por Vase et al. (2011) para essa semelhança é que os pacientes experimentaram níveis semelhantes de analgesia e não tiveram efeitos colaterais;
2. O estudo aponta que a maioria dos pacientes considera que a relação com o médico, na qual se privilegia os atributos de amabilidade e confiabilidade, é central para a sua percepção *consciente* do tratamento;
3. A grande maioria dos pacientes acreditava estar recebendo um agente ativo e, em decorrência da sugestão do médico, adquiriram “expectativas positivas sobre a eficácia do tratamento”, sendo que poucos pacientes ignoraram a sugestão verbal aguardando para ver se o agente funcionaria;
4. No início das sessões, os pacientes estavam focados *conscientemente* na descrição que o médico fazia do agente utilizado no tratamento e nas sensações corpóreas possivelmente relacionadas. Posteriormente, os pacientes monitoravam *conscientemente* aspectos mais gerais do corpo ou do ambiente externo, tais como a vestimenta e os utensílios;
5. Os relatos dos pacientes durante o tempo do experimento incluíam diferentes tipos de sentimentos emocionais *conscientes*. Eles foram reduzidos a duas categorias: ansiedade e calma, sendo que os baixos níveis de ansiedade, estariam relacionados aos efeitos de analgesia placebo.

A conclusão geral a que Vase et al. (2011, p. 1920) chegam a partir dos resultados de suas e de outras pesquisas sobre analgesia placebo, é a seguinte:

[...] fatores relacionados às experiências [*conscientes*] do paciente sob um tratamento analgésico contribuem para a magnitude da analgesia placebo. As experiências [*conscientes*] geradas pelo ambiente do tratamento, as relações com o médico e as sugestões dadas para o alívio da dor podem interagir para influenciar a magnitude geral da redução da dor. Esses fatores parecem influenciar os efeitos da analgesia placebo por meio de expectativas [*conscientes*] de alívio de dor e redução das emoções negativas [...]. Interessantemente, esses fatores não contribuem apenas para a eficácia dos tratamentos placebo, mas

também para a eficácia dos tratamentos padrões ativos [...] no caso dos tratamentos placebo e com uso de lidocaína para pacientes IBS, o tratamento placebo e o tratamento ativo foram igualmente efetivos, e os efeitos de ambos os tratamentos foram fortemente previstos pelos fatores experienciais [*conscientes*] de desejo e expectativa.

A breve exposição acima dos estados/processos mentais/psicológicos conscientes envolvidos com o efeito placebo é apenas um exemplo do modo como esse aspecto tem sido tratado na literatura neurocientífica. Muitos outros aspectos relacionados e envolvidos com aqueles aqui privilegiados, tais como o papel da memória, do condicionamento, de traços de personalidade etc., tem recebido grande atenção por parte de pesquisadores. Ainda assim, acreditamos que o relatado neste texto é suficiente para, aceitando-se que estados/processos mentais/psicológicos conscientes, tais como os descritos, exercem um papel causal na analgesia placebo, dar um passo adiante. Esse passo consiste em apresentar, também de forma resumida, os estados/processos neurobiológicos envolvidos tanto com os estados/processos mentais/psicológicos conscientes referidos quanto com a analgesia placebo propriamente dita.

2 BASES NEUROBIOLÓGICAS DA ANALGESIA

Para que se compreenda a base neurobiológica da analgesia, natural, medicamentosa e placebo, é preciso que se conheça os processos neurobiológicos subjacentes à dor. Esta será aqui entendida como um tipo particular de experiência consciente, mais ou menos desagradável, o dolorido da dor, relacionado a danos em regiões externas e/ou internas específicas do corpo e a comportamentos característicos, tais como o afastamento do estímulo nocivo. Como dizem Meyer e Quenzer (2004 p. 256):

[...] inicialmente, a dor representa o componente sensorial imediato e sinaliza o início de um estímulo nocivo, sendo que sua localização precisa permite a imediata retirada e escape do estímulo danoso [...] a dor tem um componente emocional forte, isto é, o desprazer da sensação.

Segundo os autores da citação acima, a sensação *consciente* de dor é uma propriedade resultante de processos neurobiológicos, os quais des-

crevemos, resumidamente, a seguir. Primeiramente, um estímulo, em geral nocivo, é captado por terminações nervosas especializadas em receber e transmitir informações, os nociceptores aferentes primários, os quais estão localizados, conforme Lent (2002, p. 230), “[...] sob a superfície da pele, na parede das vísceras ocas, no parênquima das vísceras sólidas, na vasculatura, nos ossos e articulações, na córnea e nas raízes dentárias.” Esses estímulos nocivos, do tipo mecânicos, térmicos ou químicos, seriam, por sua natureza, os principais responsáveis tanto pelas diferenças de intensidade da dor quanto por sua variedade qualitativa. Esta é, de acordo com Meyer e Quenzer (2004, p. 256), descrita frequentemente nos seguintes termos: “picada, penetrante, ardente, dolorida e assim por diante”. Fibras nervosas de diâmetro e quantidade de mielina distintos transmitem a informação de dor aguda mais rapidamente através de fibras de maior diâmetro e mais mielinizadas. Já a informação de dores crônicas, menos intensas, é transmitida mais lentamente através de fibras menos mielinizadas. Essa diferença de velocidade de propagação da informação ao longo das fibras nervosas explicaria o motivo pelo qual, ao esmagar “[...] o seu dedo na porta do carro, você primeiro experimenta uma dor aguda que é bem localizada, seguida por uma dor leve que é uma prolongada lembrança do dano que seu corpo experimentou.”, explicam Meyer e Quenzer (2004, p. 256-257).

Até um passado relativamente recente, a dor era vista como uma *modalidade sensorial* cujo objetivo principal seria *signalizar danos potenciais* cuja modulação seria, segundo Atlas e Wager (2009), inteiramente periférica, com a medula operando como uma espécie de estação de transmissão. O cérebro, nesta concepção, teria apenas a função de perceber e responder aos sinais nociceptivos transmitidos pelos caminhos ascendentes. Atualmente, atribui-se ao cérebro um papel muito mais ativo e complexo na construção da sensação *consciente* de dor, sendo apenas parcial a participação dos *inputs* nociceptivos, como o indicam os casos de dor fantasma e de dor aguda espontânea ou decorrente de leve toque. Além das “influências moduladoras sobre a transmissão das informações nociceptivas”, o cérebro interfere na intensidade da dor a partir de processos cognitivos e afetivos/emocionais, tais como “expectativas positivas”, “competição por atenção”, “nível de ansiedade” etc. Como enfatizam Atlas e Wager (2009, p. 12), “[...] para compreender a dor, o cérebro, responsável pelas decisões e compreensão do contexto, e uma poderosa fonte da modulação descendente da transmissão medular, não pode ser ignorado.”

Essa concepção atualmente dominante, na qual o cérebro ocupa um papel de destaque, é um desenvolvimento da “teoria do controle da comporta” de Melzack e Wall. Tal teoria procura explicar os mecanismos envolvidos com a modulação descendente da informação da dor, a partir de um controle central que interage com a informação aferente no nível da medula espinhal para impedir que os sinais nocivos atinjam o tálamo e o sistema nervoso central. Essas comportas, ou sinapses inibitórias, abririam ou fechariam, dependendo de fatores específicos. Considera-se que esse controle de comporta opera através de “opioides endógenos descendentes”, peptídeos que tem “um efeito inibitório nas sinapses no nível do corno dorsal da medula espinhal” e cuja liberação seria “[...] criticamente controlada pela substância cinzenta periaquedutal e pela medula ventromedial rostral [...]”, dizem Atlas e Wager (2009, p. 12).

Meyer e Quenzer (2004, p. 258) resumem a ação dos opioides no processo de inibição da transmissão da dor, nos níveis espinhal e supraespinhal, nos seguintes termos:

[...] os opioides modulam a dor diretamente na medula espinhal e também regulando a dor inibindo-a de forma descendente nos caminhos que terminam na medula espinhal. Além disso, uma ação opioide significativa também ocorre em outras localizações supra-medulares (acima da medula espinhal), incluindo áreas sensoriais mais altas e estruturas límbicas tais como o hipotálamo e o tálamo medial. Uma alta concentração de opioides endógenos e a presença de receptores opioides sugere que essas áreas podem ser responsáveis tanto pelo componente emocional da dor tanto quanto pelas respostas autônomas e neuroendócrinas [...] Esses resultados indicam que opioides endógenos modulam tanto os componentes sensoriais quanto os emocionais da dor e que a morfina e outros opioides agem do mesmo modo nesses lugares. A existência de múltiplos circuitos transportando a informação de dor demonstra a natureza redundante e difusa da transmissão da dor, a qual reflete o seu tremendo significado evolutivo para a sobrevivência.

Tendo apresentado, de forma bem resumida, o complexo processo neurobiológico envolvido na produção da sensação de dor e analgesia natural, tratamos, a seguir, dos sistemas e processos neurobiológicos subjacentes à analgesia placebo. Para tanto, utilizamos, como fio condutor, o modelo desejo-expectativa, tal como descrito por Price, Finniss e Benedetti

(2008). Ao estudarem a relação entre a atividade cerebral e o efeito placebo, utilizando imagens de ressonância magnética funcional, Price, Finniss e Benedetti (2008, p. 576, tradução nossa) destacam, primeiramente, que

[...] os efeitos placebo são acompanhados pela redução da atividade neural em áreas cerebrais conhecidas por processarem sintomas como a dor e a ansiedade [e, em segundo lugar,] que essas reduções são acompanhadas por um aumento da atividade neural em áreas cerebrais conhecidas por seu envolvimento com a regulação emocional. [A hipótese explicativa é que] as respostas placebo são geradas como função da recompensa e/ou aversão envolvendo a circuitaria cerebral a estas associada.

No caso da dor, o efeito analgésico placebo estaria associado a uma diminuição da atividade neural em áreas do cérebro ligadas ao seu processamento, tais como o tálamo, o córtex insular anterior e o córtex cingulado anterior.

Os estudos baseados em imagens de ressonância magnética funcional também incluíram o período no qual se antecipa a ocorrência da dor e se observa um “[...] aumento da atividade neural em áreas do cérebro envolvidas com a expectativa [...]”, dizem Price, Finniss e Benedetti (2008, p. 576). Durante esse período antecipatório ocorre um aumento de atividade cerebral no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC). Tal área do cérebro é associada à expectativa, a qual envolve a representação e a manutenção de informação necessária para o controle cognitivo. Ocorre também um aumento da atividade no córtex orbitofrontal (OFC). Esta área do cérebro é associada ao funcionamento da informação avaliativa e de recompensa relevante para a alocação de controle, consistente com um papel da resposta afetiva e motivacional à antecipação da dor, o que justificaria a ideia de que o desejo de alívio é um fator na analgesia placebo. Haveria, ainda, um aumento de atividade no córtex cingulado anterior rostral (rACC), na substância cinzenta periaquedutal dorsal, no mesencéfalo (PAG) e na amígdala bilateral. De acordo com Price, Finniss e Benedetti (2008, p. 577), “[...] áreas conhecidas por estarem envolvidas com a recompensa/aversão, com as emoções e com o clássico caminho descendente modulador da dor.”

Essa modulação da dor, e a analgesia placebo a ela associada, envolveria um complexo sistema neuroquímico no qual as redes opioides

ocupam um lugar de destaque, ainda que não exclusivo. Price, Finniss e Benedetti (2008) citam um estudo que teria mostrado que o uso de substâncias antagonistas aos opioides endógenos, tais como o naloxona e a colecitoquinina, inibem a analgesia placebo induzida por expectativa. Ademais, o bloqueio desses antagonistas resulta na potenciação dos efeitos opioides. Já outro estudo citado pelos pesquisadores em questão teria mostrado, segundo eles, que, se estímulos dolorosos são aplicados nas mãos e pés, e um creme placebo é aplicado apenas em uma das mãos, é somente nesta que a dor é reduzida, efeito este que pode ser “[...] bloqueado pelo naloxona, o que sugere que os opioides endógenos ativados pelo placebo têm uma organização somatopópica [...]”, concluem Price, Finniss e Benedetti (2008, p. 578).

Até o momento apresentamos, em linhas gerais, os resultados de estudos recentes sobre a analgesia placebo. Enfatizamos a existência de uma íntima relação entre mente consciente, cérebro, corpo e ambiente externo, físico e psicossocial. Os estados/processos mentais/psicológicos privilegiados foram as crenças/expectativas *conscientes*, os desejos *conscientes* e as emoções *conscientes*. Em relação ao cérebro, destacamos o envolvimento de regiões ligadas ao processamento da dor, tais como o tálamo, o córtex insular anterior e o córtex cingulado anterior (atividade aumentada na presença da dor e diminuída na sua ausência). Também ressaltamos a participação de regiões ligadas ao controle e avaliação cognitivos (“representação e manutenção de informação necessária ao controle cognitivo”), tais como o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex órbita-frontal, assim como áreas envolvidas com recompensa/aversão, com emoções e com a modulação descendente da dor, como é o caso do córtex cingulado anterior rostral, da substância cinzenta periaquedutal dorsal no mesencéfalo e da amígdala bilateral. Essa modulação da dor, e a analgesia placebo a ela associada, envolve um complexo sistema neuroquímico no qual as redes opioides ocupariam um lugar de destaque, com um aumento de sua neurotransmissão em diferentes regiões cerebrais, tais como o córtex cingulado anterior, o córtex órbita-frontal, a ínsula e o núcleo accumbens.

Quanto à participação do corpo e do ambiente na analgesia placebo, consideramos, em relação ao primeiro, os mecanismos neurofisiológicos da dor, seu percurso ascendente a partir dos nociceptores, localizados na superfície da pele e junto aos órgãos do corpo, até as regiões mais altas

do cérebro, o caminho descendente da ação opioide a partir do cérebro e a ação bloqueadora opioide em regiões específicas do corpo. Já em relação ao papel do ambiente na ação analgésica placebo, vimos que tanto o tipo de tratamento oferecido, pílula, injeção, cirurgia, quanto as características físicas do ambiente e psicológicas dos profissionais envolvidos com o tratamento são fatores determinantes para o grau de eficácia de um tratamento placebo, tendo em vista a sua ação sobre as crenças/expectativas, desejos e emoções dos pacientes.

3 RELAÇÃO ENTRE MENTE CONSCIENTE E NEUROBIOLOGIA NA ANALGESIA PLACEBO

Acreditamos que o exposto acima é suficiente para mostrar como a analgesia placebo, tomada como exemplo paradigmático de efeito placebo, pode ser interpretada a partir da *abordagem dupla face* da relação mente-cérebro, apresentada brevemente na introdução deste texto. Primeiramente, esses estudos reforçam a ideia de que os estados/processos mentais/psicológicos destacados, as crenças/expectativas *conscientes*, os desejos *conscientes*, as emoções *conscientes*, assim como a própria sensação *consciente* de dor, resultam da atividade do cérebro, cujas regiões e sistemas envolvidos foram brevemente indicados; de acordo com a *abordagem dupla face*, ao se considerar a forma e o conteúdo desses estados/processos mentais/psicológicos conscientes, deve-se olhar na direção dos estados/processos cerebrais, dos quais aqueles resultam. Em segundo lugar, os estudos neurocientíficos citados reforçam a ideia de que os estados/processos mentais/psicológicos conscientes são relevantes para a organização estrutural e funcional do cérebro, no qual, e a partir do qual, ocorre a ação opioide intrínseca à analgesia placebo; de acordo com a *abordagem dupla face*, ao se considerar a estrutura e funcionalidade do cérebro, deve-se olhar na direção dos estados/processos mentais/psicológicos dos quais aqueles resultam. Essa abordagem da relação mente consciente e cérebro envolve duas questões, as quais têm sido objeto de grande controvérsia entre os filósofos.

Assumindo que os estados/processos psicológicos/mentais conscientes são propriedades não-físicas, inseparáveis e irredutíveis aos processos cerebrais, a primeira questão pode ser brevemente formulada nos seguintes termos: como esses estados/processos conscientes resultam da

estrutura e funcionalidade do cérebro físico? Considerando-se o efeito placebo, a questão pode ser assim formulada: como a crença/expectativa, o desejo e as emoções conscientes resultam da estrutura e funcionalidade do cérebro físico? Devido aos limites deste texto, faremos apenas um breve comentário sobre o que cremos ser o caminho apropriado para tratar dessa questão.

Assumimos que as pesquisas neurocientíficas sobre o funcionamento do cérebro, juntamente com os estudos realizados no âmbito da biologia evolutiva, têm fornecido material suficiente para que se defenda que a mente consciente é propriedade do cérebro. Também o é para que se tenha uma ideia sobre como estruturas e funcionalidades específicas do cérebro, em sua interação com o corpo e o ambiente externo, geram as mais variadas formas e conteúdos de mente consciente. Do ponto de vista científico, isso é suficiente, não sendo necessário, e mesmo não fazendo sentido, ir além e perguntar por que tais e tais estruturas e funcionalidades causam tais e tais formas e conteúdos da mente consciente. Como diz Chalmers (1996, p. 170), referindo-se à relação entre os fatos físicos e as experiências conscientes:

Há um sistema de leis que assegura que uma dada configuração física será acompanhada por uma dada experiência, assim como há leis que ditam que um dado objeto físico será gravitacionalmente afetado por outros de um certo modo. Poderia ser objetado que isso não nos diz o que é a *conexão*, ou mostra *como* uma configuração física origina a experiência. Mas a procura por essa conexão é inapropriada. Mesmo com leis físicas fundamentais, não se pode achar uma “conexão” que faça o trabalho. As coisas simplesmente acontecem de acordo com a lei; além de um certo ponto não cabe perguntar “como”. Como Hume mostrou, a pergunta por essas conexões últimas é infrutífera. Se de fato essas conexões existem, elas são inteiramente misteriosas, tanto nos casos físicos quanto psicológicos, de modo que os últimos não colocam nenhum problema *especial*. É notável que os oponentes de Newton colocaram uma objeção semelhante à sua teoria da gravitação: *Como* um corpo exerce sua ação sobre outro corpo distante? Mas a força desta questão dissolveu-se ao longo do tempo. Aprendemos a viver tomando algumas coisas como fundamentais.

A segunda questão envolvendo a relação entre estados/processos psicológicos/mentais conscientes e o cérebro pode ser formulada nos se-

guintes termos: como os estados/processos psicológicos/mentais conscientes modificam a estrutura e a funcionalidade do cérebro relacionadas à redução/eliminação da sensação *consciente* de dor? No caso do efeito placebo: como a crença/expectativa, o desejo e as emoções *conscientes* modificam a estrutura e a funcionalidade do cérebro físico, relacionadas à redução/eliminação da sensação *consciente* de dor?

Para responder à questão acima, inicialmente, referenciamos Coelho (2015, 2017), onde tratamos da abordagem dupla face da relação mente cérebro. Pensamos haver um sério problema com essa formulação da questão: ela sugere que os estados mentais conscientes, por si sós, agem causalmente sobre a estrutura e funcionalidade do cérebro, estando aí implicado que os estados/processos mentais/psicológicos conscientes são uma espécie de substância cartesiana, isto é, algo que existe independentemente do cérebro físico, embora com ele interagindo. Não há aqui uma distinção entre uma abordagem dualista de substâncias, segundo a qual a mente consciente é uma *substância*, distinta, irreduzível, mas *separável* do cérebro, e uma abordagem dualista de propriedades, segundo a qual a mente consciente é uma *propriedade* distinta, irreduzível e *inseparável* do cérebro.

A diferença que deveria seria considerada no caso do dualismo de propriedades é que, sendo a mente consciente uma *propriedade inseparável* do cérebro, não parece apropriado tratá-la como se fosse uma *substância separável* do cérebro, perguntando como aquela pode agir causalmente sobre este. Penso que uma formulação da questão, que leve em conta tanto a importância causal da mente consciente quanto o fato de esta ser uma propriedade do cérebro físico, tese aceita pela *abordagem dupla face* aqui proposta, seria algo como: como o cérebro físico, tomando como guia a sua mente consciente, age causalmente sobre sua estrutura e funcionalidade relacionadas à redução/eliminação da sensação *consciente* de dor? No caso do efeito placebo: como o cérebro físico, tomando como guias a sua crença/expectativa, desejo e emoção *conscientes*, age causalmente sobre sua estrutura e funcionalidade relacionadas à redução/eliminação da sensação *consciente* de dor? Procuraremos responder à questão assim reformulada

no contexto de uma explicação mais geral, na qual o cérebro⁴ ocupa uma posição de destaque.

Como visto na seção anterior, quando estímulos nocivos são recebidos ou produzidos por um órgão do corpo, nociceptores específicos levam essa informação, através da medula, a regiões particulares do cérebro. Este experiencia *conscientemente* uma sensação de dor na região ferida, inicialmente aguda e depois crônica. Tendo em vista o caráter desprazeroso (desagradável) dessa vivência *consciente*, o cérebro deseja *conscientemente* livrar-se dela de forma duradoura. Aqui, a dor serve como um *feedback* negativo utilizado pelo cérebro como guia para definir, baseado na memória de experiências anteriores, a ação mais apropriada para alcançar seu objetivo de livrar-se da sensação *consciente* de dor. Se, para alcançar esse fim, o cérebro decide *conscientemente* tomar um analgésico, a constituição físico/química dessa substância, em virtude de suas propriedades analgésicas, agirá diretamente no próprio cérebro e no corpo promovendo a analgesia, conforme o processo já descrito na seção anterior. A questão de como o analgésico, natural ou sintético, produz uma ação analgésica não é um problema filosófico, mas científico, com uma abordagem bioquímica/farmacológica bem consolidada, como o indicam os resultados já obtidos em termos de alívio da dor. O problema filosófico explicita-se no caso da analgesia placebo, ou seja, a analgesia relacionada à crença/expectativa, desejo e emoção *conscientes* do paciente. Vimos que o tratamento é considerado placebo por não possuir nenhuma propriedade ativa eficaz na diminuição/eliminação da dor. São outras características, do medicamento, do ambiente físico, dos profissionais envolvidos, que adquirem eficácia em virtude do papel que desempenham em relação às crenças/expectativas, desejos e emoções *conscientes* dos pacientes.

⁴ Embora fale aqui do cérebro em geral, viu-se que os processos neurobiológicos relacionados com as sensações dolorosas *conscientes*, com o desejo *consciente* de livrar-se da dor, com a crença/expectativa de que uma intervenção é efetivamente terapêutica, com o nível de ansiedade relacionada à eficácia do tratamento, assim como com a liberação de substâncias analgésicas naturais, envolvem estruturas e circuitos cerebrais relacionados àquelas funções específicas, tais como: o tálamo, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex orbitofrontal, o córtex cingulado anterior rostral, a substância cinzenta periaquedutal dorsal no mesencéfalo, a amígdala bilateral, o córtex cingulado anterior, a insula e o núcleo accumbens. Tendo em vista que a natureza e o papel preciso dessas estruturas e circuitos cerebrais, e de outros possivelmente relevantes para a analgesia placebo, continua sendo objeto de pesquisa e, assumindo que, sejam quais forem, estruturas e circuitos cerebrais específicos estão intimamente envolvidos com as crenças/expectativas, desejos e emoções conscientes na analgesia placebo, continuaremos falando do cérebro em geral, acreditando que essa forma de tratar a questão não compromete a interpretação filosófica da questão proposta, ou seja: como o cérebro físico, em virtude de sua crença/expectativa, desejo e emoção conscientes, age causalmente sobre si mesmo para eliminar a sensação consciente de dor?

Como entender a ação analgésica relacionada a essas propriedades mentais *conscientes* do cérebro? Considerando-se os limites do presente texto, tratamos, aqui, apenas das crenças/expectativas e desejos *conscientes*, embora sabedor de que as emoções *conscientes*, conforme visto na segunda seção, participam ativamente da analgesia placebo.

Como dito no início do parágrafo acima, o cérebro deseja *conscientemente* livrar-se da sensação intrinsecamente desprazerosa (desagradável) que é a dor. Esta pode ser entendida como um *feedback* negativo para o cérebro que, tomando-a como guia e, também, tomando como guia a memória de terapias anteriores bem sucedidas, decide *conscientemente* submeter-se ao tratamento proposto. Avaliando *conscientemente* que o tratamento agora oferecido, o qual não sabe que é placebo, possui características positivas semelhantes às terapias anteriores bem-sucedidas, o cérebro *acredita na/espera conscientemente* sua eficácia. Isso significa que as estruturas e circuitos cerebrais envolvidos nessa crença/expectativa *consciente* ativarão as estruturas e circuitos cerebrais responsáveis pela liberação de substâncias analgésicas, tais como os opioides, as quais atuarão, como anteriormente descrito, reduzindo/eliminando a dor. Até aqui parece que se trata apenas duma relação causal entre estruturas e circuitos cerebrais, não ficando ainda claro o papel da crença/expectativa *consciente* no processo. A hipótese geral assumida pela *abordagem dupla face* da relação mente consciente e cérebro é que os estados/processos mentais conscientes são para o cérebro como guias, a partir dos quais este implementa suas decisões e ações. Enfatizamos que não estamos propondo que os estados/processos psicológicos/mentais conscientes guiam o cérebro, pois essa formulação poderia sugerir a ideia de causação descendente, noção intrínseca à substancialização da mente consciente, já anteriormente problematizada.

A partir da hipótese acima assumida, apresentamos, a seguir, um esboço explicativo do processo envolvido na analgesia placebo. A base neurobiológica da crença/expectativa que o cérebro tem em relação à eficácia de um tratamento formou-se a partir do resultado positivo obtido em tratamentos ativos anteriores bem-sucedidos, ou seja, associou-se ao alívio da dor relacionado à liberação natural (ou artificial, no caso de medicamentos analgésicos) de substâncias analgésicas, como os opioides. Criou-se, assim, um caminho que pode ser percorrido inversamente, isto é, a base neurobiológica cerebral envolvida na crença/expectativa agindo sobre as estruturas e

circuitos cerebrais opioides envolvidos na analgesia placebo. Nesse caso, a crença/expectativa *consciente* em relação à eficácia do tratamento placebo, surgida de experiências anteriores bem-sucedidas com tratamentos ativos, serve para as estruturas e circuitos cerebrais que a sustentam como um guia a partir do qual aquelas estruturas e circuitos cerebrais acionam as estruturas e circuitos cerebrais responsáveis pela analgesia, sendo por isso considerada placebo. Ainda que se pretenda privilegiar a relação entre as várias estruturas e circuitos cerebrais envolvidos no processo, deve-se destacar que a sua natureza e relação depende de o cérebro tomar/utilizar como guia o conjunto de seus estados/processos cognitivos, volitivos e afetivos conscientes. Se o cérebro não tivesse a sensação consciente de dor, se não tivesse o desejo consciente de livrar-se dessa sensação, se não tivesse a lembrança consciente de tratamentos bem sucedidos, se não tivesse a crença/expectativa consciente em relação ao resultado do tratamento (placebo) oferecido, ele teria uma estrutura e funcionalidade muito distinta e, conseqüentemente, uma história significativamente diferente de decisões e ações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Imprescindível para a interpretação do efeito placebo anteriormente apresentada é a hipótese de que o cérebro, (encéfalo), cuja estrutura e funcionalidade cerebral derivam tanto de uma programação genética, quanto de uma interação com o corpo e com o ambiente externo ao corpo - físico e sociocultural -, é o órgão da mente consciente. Nesse sentido, o cérebro é um ponto de convergência das histórias biológica – filogenética e ontogenética - e sociocultural. Embora o corpo, com suas possibilidades de percepção e ação, e os ambientes externos ao corpo, físico e sociocultural, sejam necessários para a existência e configuração estrutural e funcional do cérebro e, conseqüentemente, para a maior parte dos conteúdos de sua mente consciente, eles também são, em certa medida, contingentes. Isso porque uma mente consciente individual pode estar, e está frequentemente, embora não simultaneamente, em diferentes ambientes, podendo também, pelo menos em princípio (possibilidade de transplante de cérebro), estar em diferentes corpos, mas não em diferentes cérebros⁵.

⁵ Conforme argumento na seção “The Brain is the agent” do artigo “A double face view on mind-brain relationship: the problem of mental causation”, publicado em 2017.

Ao assumir que a mente consciente, com suas várias formas e conteúdos, é uma função específica do cérebro, embora, como é sabido, tal órgão também realize funções inconscientes envolvendo a interação com o corpo e com o ambiente externo ao corpo – físico e sociocultural –, cremos que os estados/processos cognitivos, volitivos e afetivos/emocionais conscientes são como um *feedback* que o cérebro utiliza como *guia* para implementar suas decisões e ações. Para ilustrá-lo, consideremos brevemente o caso da consciência visual⁶. A ideia é que a consciência visual está para o cérebro como a luz de uma lanterna para um indivíduo que se desloca num ambiente escuro. A lanterna produz a visibilidade que funciona como um *feedback* que o indivíduo usa como um *guia* para mover a lanterna criando outras visibilidades, novos *feedbacks*, que usa como novos *guias* para se deslocar de forma segura no ambiente. Neste caso, embora o indivíduo dependa da luz produzida pela lanterna, é ele quem a direciona tomando como *guia* a visibilidade produzida, criando novas visibilidades que lhe permitem operar de forma dinâmica e adaptativa no ambiente.

Tal analogia permite compreender a relação entre consciência visual e cérebro, tanto pela diferença quanto pela semelhança. Diferentemente do exemplo citado, é o próprio cérebro (o indivíduo e não a lanterna) que produz a consciência visual (visibilidade), a partir dos estímulos ambientais captados e transmitidos pelo olho. Analogamente, a consciência visual (visibilidade) opera como um *feedback*, que o cérebro (indivíduo) utiliza como *guia* para agir, através de seu corpo, de forma adaptativa, no ambiente externo. As ações implementadas pelo cérebro em decorrência da utilização das informações constitutivas de sua consciência visual tomada como *guia*, fazem com que o cérebro, através do deslocamento do olho/corpo, receba outros estímulos visuais que o modificam fisicamente gerando outros conteúdos visuais conscientes (novas visibilidades), os quais são utilizados pelo cérebro como *feedbacks*, novos *guias* para ações no mundo externo, e, assim, sucessivamente.

⁶ Uma apresentação detalhada da aplicação da *abordagem dupla face da relação mente-cérebro* ao caso da consciência visual encontra-se no texto de minha autoria a ser publicado brevemente cujo título é “Abordagem Dupla Face da Relação Mente-Cérebro: A visão como Exemplo Paradigmático”.

REFERÊNCIAS

- ATLAS, L. Y.; WAGER, T. D. The neural bases of placebo effects in pain. *Current Directions in Psychological Science*, New York, v. 14, n. 4, p. 175-179, Aug. 2005. Disponível em: <http://cdp.sagepub.com/content/14/4/175.full>. Acesso em: 10 ago. 2015.
- ATLAS, L. Y.; WAGER, T. D. The placebo response. New York: Columbia University, 2009. Disponível em: http://psych.colorado.edu/~tor/Papers/Atlas_placebo_Proofs_encyc.pdf. Acesso em: 10 ago. 2015.
- CHALMERS, D. J. *The conscious mind*. New York: Oxford University Press, 1996.
- COELHO, J. G. Mente como cérebro e cérebro como mente: a dupla face da relação mente-cérebro. In: AIUB, M.; GONZALEZ, M. E. Q.; BROENS, M. C. (org.). *Filosofia da mente, ciência cognitiva e o pós-humano: para onde vamos?* São Paulo: FiloCzar, 2015. p. 93-100.
- COELHO, J. G. A double face view on mind-brain relationship: the problem of mental causation. *Trans/Form/Ação: Revista de Filosofia*, Marília, v. 40, n. 3, p. 197-220, jul./set. 2017.
- LENT, R. *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência*. São Paulo: Ateneu, 2002.
- MEYER, J. S.; QUENZER, L. F. *Psychopharmacology: drugs, the brain and behavior*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2004.
- OKEN, B. S. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain*, Oxford, v. 131, n. 11, Nov. 2008. Disponível em: <http://brain.oxfordjournals.org/content/131/11/2812.full.pdf+html>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- PRICE, D. D.; FINNISS, D. G.; BENEDETTI, F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, Palo Alto, v. 59, n. 1, p. 565-590, 2008. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>. Acesso em: 06 ago. 2014.
- VASE, L. et al. Patients direct experiences as central elements of placebo analgesia. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, London, v. 366, n. 1572, p. 1913-1921, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130406/>. Acesso em: 28 set. 2016.