



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

BÁRBARA REGINA FRANÇA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO INVENTÁRIO BREVE DE
EXPECTATIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA**

PORTO ALEGRE

2023

BÁRBARA REGINA FRANÇA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO INVENTÁRIO BREVE DE
EXPECTATIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande
do Sul (UFRGS), Programa de Pós- Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

PORTO ALEGRE

2023

BÁRBARA REGINA FRANÇA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO INVENTÁRIO BREVE DE
EXPECTATIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do
Sul (UFRGS), Programa de Pós- Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Iraci Lucena da Silva Torres
Professora aposentada do Departamento de Farmacologia Do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS. Professora Convidada do PPGCM. Faculdade de Medicina da UFRGS.

Prof.^a. Dra Maria Helena Pitombeira Rigatto
Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da FAMED UFRGS

Prof.^a. Dra. Maria Paz Loyza Hidalgo
Professora titular do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da FAMED UFRGS

Prof. Dr. Leonardo Monteiro Botelho
Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da FAMED UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus Pai pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos. Agradeço também por transformar os erros em aprendizado, permitindo-me crescer. Acima de tudo, sou grato por me dar força e por não permitir que eu desistisse, incluindo o maior presente que foi me proporcionar uma família tão especial.

Esta dissertação de mestrado é o resultado de muitas horas de estudo e de trabalho, de nada disso valeria se não tivesse pessoas especiais que me ajudassem a concretizar este sonho. As quais agradeço de coração.

Em primeiro lugar, meu agradecimento e apreço ao meu mestre, o Professor Dr. Wolnei Caumo. Fonte de inspiração para a família França e para tantos outros alunos. Ele é um modelo de dedicação e amor em tudo o que se propõe a fazer, eu sou eternamente grata pelo seu incansável apoio, orientação, sabedoria, experiência e disponibilidade manifestos. Sem a sua colaboração, confiança e persistência, nunca teria sido possível concluir este trabalho.

Minha gratidão também vai para a Professora Stela Maris De Jezus Castro, que realizou a análise estatística do instrumento. Agradeço-lhe pela paciência de explicar muitas vezes e por compreender que, naquele momento, meu conhecimento ainda era limitado.

Ao Rogério Boff Borges, que desenvolveu o aplicativo, expresso minha gratidão. Sua contribuição fará toda a diferença, permitindo que profissionais da saúde tenham uma ferramenta para desenvolver estratégias interventivas mais assertivas no tratamento da dor.

Um agradecimento especial aos meus filhos, Bruno e Arthur, que são a fonte de amor e energia da minha vida. Com eles, eu cresço a cada dia, e sou grata por me permitirem compartilhar suas jornadas nesta vida. Dedico este trabalho a eles, na esperança de que meu exemplo os inspire na busca pelo conhecimento. Espero que, em breve, suas histórias de vida se tornem fontes de inspiração para outras pessoas.

À minha amiga Simoní Crochi, agradeço pelas palavras de incentivo, por acreditar em mim quando eu mesma não acreditava, por estar ao meu lado nos dias difíceis e por dedicar seu tempo para me ajudar a compor este trabalho. Simoní, a você, minha eterna gratidão.

Agradeço a todos os colegas e alunos de iniciação científica que fazem parte do Laboratório de Dor e Neuromodulação, em especial à aluna Jéssica Vebber dos Santos da Silva. Agradeço a dedicação, parceria e amizade durante todo este processo.

Por fim, expresso minha gratidão aos pacientes que me inspiraram a buscar este conhecimento, para que eu possa auxiliá-los cada vez mais no desafio e na compreensão dos fatores intrínsecos envolvidos nos processos de saúde e doença, bem como em suas representações no tratamento.

Minha eterna gratidão a Caren Rosane Cattelan Antunes da Cunha, membro da ANFIBRO - Associação Nacional de Fibromiálgicos e Doenças Correlacionadas, por todo o apoio e as pacientes que fazem parte desta associação, assim como às demais instituições que aceitaram participar deste estudo, porque sem a vossa contribuição, a conclusão deste estudo não seria possível.

Um agradecimento especial ao Vinícius, que fez parte da secretaria do PPGCM, por disponibilidade, apoio e incentivo, que foram fundamentais para que eu concluísse esta etapa da minha formação.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas (PPGCM), agradeço por me proporcionarem tantos conhecimentos.

Por fim, expresso meu agradecimento à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por me conceder a bolsa de mestrado.

CIP - Catalogação na Publicação

França, Bárbara Regina
DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO INVENTÁRIO BREVE DE
EXPECTATIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA / Bárbara
Regina França. -- 2023.
83 f.
Orientadora: Wolnei Caumo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. expectativa no tratamento. 2. dor crônica . 3.
efeito placebo. 4. desenvolvimento de escala. 5.
testes de validação. I. Caumo, Wolnei, orient. II.
Titulo.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“Caminhante, são teus passos o caminho e nada
mais; Caminhante, não há caminho, faz-se
caminho ao andar. Ao andar se faz caminho, e ao
voltar a vista atrás se vê a senda que nunca se
voltará a pisar. Caminhante, não há caminho,
mas sulcos de espuma ao mar”.*

Antônio Machado

RESUMO

Introdução: As expectativas dos pacientes desempenham um papel fundamental no curso das doenças crônicas, exercendo uma influência profunda na vida cotidiana e nos resultados do tratamento. O envolvimento ativo dos pacientes nas decisões de tratamento é essencial, destacando a importância dos resultados relatados pelo paciente (PROs), especialmente em condições marcadas por intensas cargas emocionais e sociais. Isso requer uma abordagem biopsicossocial, que é particularmente relevante na gestão de doenças crônicas complexas, como a dor crônica, que demanda tratamento contínuo. Portanto, a avaliação das expectativas de tratamento por meio de uma perspectiva biopsicossocial torna-se crucial, dado seu potencial para impactar os resultados do tratamento e ser passível de modificação por meio de uma comunicação clara sobre os efeitos do tratamento e inclusive os efeitos adversos. **Objetivo:** desenvolver, avaliar e validar o Inventário Breve de Expectativas de Tratamento em Dor Crônica (BITEC) utilizando a Teoria de Resposta ao Item (IRT). **Métodos:** considerações de validade de conteúdo e compreensibilidade orientaram o desenvolvimento dos itens do BITEC. Antes da análise IRT, esses itens foram testados em 484 pacientes com dor crônica. Posteriormente, refinamos o conjunto de itens para nove, utilizando critérios estatísticos, relevância de conteúdo e alinhamento com medidas de resultados relatados pelo paciente. Para avaliar a validade discriminante, conduzimos um estudo com 130 mulheres com fibromialgia submetidas a uma única sessão de estimulação transcraniana por corrente contínua (s-ETCC) com duração de 20 minutos. **Resultados:** por meio de um modelo de classe latente, categorizamos as expectativas de tratamento avaliadas pelo BITEC em categorias baixas e altas. Um ponto de corte estabelecido de -0,1149 demonstrou perfis de precisão satisfatórios, como evidenciado pela sensibilidade, especificidade e uma área sob a curva (AUC) de 0,86. Essas categorias de baixa e alta expectativa mostraram associações com sintomas de dor e incapacidade. Um achado importante foi que uma redução nas pontuações da Escala Numérica da Dor (NPS 0-10) superior a 25% após uma única sessão de s-ETCC foi classificada como uma resposta alta ao efeito placebo. Pacientes com altas expectativas de tratamento apresentaram um risco relativo (RR) de resposta ao efeito placebo igual a 2,15 [intervalo de confiança (IC) de 95% 1,04–4,43; P = 0,03]. Além disso, desenvolvemos um aplicativo de fácil utilização para a administração do BITEC à beira do leito. **Conclusão:** o BITEC é uma ferramenta valiosa para avaliar as expectativas de tratamento na dor crônica, proporcionando insights abordagens terapêuticas de maneira eficaz.

Palavras-chave: expectativa no tratamento; dor crônica; efeito placebo; avaliação; desenvolvimento de escala; testes de validação.

ABSTRACT

Background: Patient expectations play a pivotal role in the experience of chronic illnesses, profoundly influencing daily life and treatment outcomes. The active involvement of patients in treatment decisions is paramount, highlighting the significance of patient-reported outcomes (PROs), particularly in conditions characterized by intense emotional and social burdens. This necessitates a biopsychosocial approach, particularly relevant in managing complex chronic diseases like chronic pain, which demand ongoing treatment. Hence, evaluating treatment expectations through a biopsychosocial lens becomes crucial, given their potential to impact treatment outcomes and be amenable to modification through clear communication of treatment effects and their side effects. **Objective:** develop, assess, and validate the Brief Inventory of Treatment Expectations in Chronic Pain (BITEC) using Item Response Theory (IRT). **Methods:** considerations of content validity and comprehensibility guided the development of BITEC items. Before IRT analysis, these items were tested on 484 chronic pain patients. We subsequently refined the item pool to nine, employing statistical criteria, content relevance, and alignment with patient-reported outcome measures. To assess discriminant validity, we conducted a trial involving 130 women with fibromyalgia who underwent a single-sham transcranial direct current stimulation (s-tDCS) session lasting 20 minutes. **Results:** using a latent class model, we categorized treatment expectations evaluated by BITEC into low and high categories. An established cutoff point of -0.1149 demonstrated satisfactory accuracy profiles, as evident from sensitivity, specificity, and an area under the curve (AUC) of 0.86. These low and high-expectation categories exhibited associations with pain and disability symptoms. A noteworthy finding was that a reduction in the numerical pain scale (NPS 0-10) scores exceeding 25% following a single s-tDCS session was classified as a high response to the placebo effect. Patients with high treatment expectations had a relative risk (RR) of responding to the placebo effect equal to 2.15 [95% confidence interval (CI) 1.04–4.43; P = 0.03]. Furthermore, we developed a user-friendly app for administering the BITEC at the bedside. **Conclusion:** the BITEC is a valuable tool for assessing treatment expectations in chronic pain, offering insights to tailor therapeutic approaches effectively.

Keywords: outcome expectancy; pain; placebo effect; assessment; scale development; validity tests.

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1 - Quadro esquemático referente à busca sistematizada das evidências

Figura 2 - Estruturas que desempenham um papel crucial na formação das expectativas, crenças, percepções e resposta a estímulos a dor

Figura 3 - Contexto psicossocial e ambiental juntamente com placebo na resposta global

Figura 4: Estruturas envolvidas no efeito placebo e processamento da dor

Figura 5- Mapa conceitual dos fatores biopsicossociais das expectativas no tratamento

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC Córtex Cingulado Anterior

B-IPQ Questionário de Percepção de Doença, Breve e Revisado CAPES

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CBM
Cerebelo
CEP Comitê de Ética em Pesquisa
CID-11 Classificação Internacional de Doenças – 11ª revisão
CLA Claustro
CNV Variação Negativa Contingente
DLPFC Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DS Estriado Dorsal
DS Estriado Dorsal
ECRs Ensaios Clínicos Randomizados
EEG Eletroencefalográficos
EGTQ Questionário de Expectativas de Tratamento Ginecológico
ETCC Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua
FDA Food and Drug Administration
FM Fibromialgia
fMRI Ressonância Magnética Funcional
GASE-EXPECT Escala de Avaliação Geral de Efeitos Colaterais Esperados
HPC Hipocampo
INS Ínsula
IRT Teoria de Resposta ao Item
LCR Líquido Cefalorraquidiano
LEP Potencial Evocado por Laser
M1 Córtex Motor Primário
MCC Córtex Cingulado Médio
MFG Giro Frontal Médio
MOR Receptor μ -Opioide
M-PEQ Questionário de Expectativas de Psicoterapia de Milwaukee
MTG Giro Temporal Médio
OMS Organização Mundial da Saúde
PAG Substância Cinzenta Periaquedutal
PATHEV Questionário do Paciente sobre Expectativa e Avaliação da Terapia
PCC Córtex Cingulado Posterior
PCOQ Questionário de Resultados Centrados no Paciente
PET Tomografia por Emissão de Pósitrons
PFC Córtex Pré-Frontal

PreCG Giro Pré-Central

PROs Resultados Relatados pelos Pacientes

PU Putâmen

QPEHC Questionário de Expectativas dos Pacientes em relação aos Cuidados de Saúde

rACC Córtex Cingulado Anterior Rostral

SETS Escala de Expectativas de Tratamento de Stanford

SI Córtex Somatossensorial Primário

SNC Sistema Nervoso Central

SPL Lóbulo Parietal Superior

STG Giro Temporal Superior

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THAL Tálamo

UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sumário

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA	18
2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	18
2.2 Dor - Aspectos conceituais	19
2.3 A expectativa no tratamento	20
2.3.1 Expectativa e efeito placebo.....	21
2.3.2 Efeito placebo – Aspectos históricos e conceituais	23
2.3.3 Contexto psicossocial e ambiental na resposta ao placebo	25
2.4 Mecanismos do efeito placebo - perspectivas psicológicas e neurobiológicas	26
2.4.1 Aspectos neurobiológicos.....	26
2.4.2 Aspectos psicológicos.....	27
2.5 Implicações do efeito placebo para a prática clínica	28
2.6 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC), sistema opioidérgico e efeito placebo.....	29
2.7 O papel das expectativas nos efeitos dos tratamentos	31
2.8 Avaliação das Expectativas	33
3 MARCO CONCEITUAL	34
4 JUSTIFICATIVA	35
5 OBJETIVOS	36
5.1 Objetivo geral	36
5.2 Objetivo específico	36
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	47
APÊNDICE A	48

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada em seis capítulos:

Capítulo I – Introdução

Capítulo II – Revisão da literatura

Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e

objetivos Referências da revisão da literatura

Capítulo IV – Artigo

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras

Capítulo VI - Anexos

1 INTRODUÇÃO

É bem estabelecido que as expectativas dos pacientes são importantes componentes subjacentes às diferentes crenças que se relacionam com a percepção de autoeficácia percebida e as habilidades no desempenho de determinados comportamentos ou no enfrentamento de experiências adaptativas ou aversivas (Morais *et al.*, 2022). Na prática clínica, o desafio reside em gerenciar essas expectativas, pois são componentes essenciais na interação médico-paciente, uma vez que, a eficácia esperada do tratamento também depende do quadro clínico e tratamento disponibilizado (Preston *et al.*, 2023). Nesse contexto, o médico desempenha um papel crucial ao esclarecer o diagnóstico, apresentar alternativas de tratamentos e discutir seus potenciais efeitos adversos. Esta abordagem maximiza a adesão ao tratamento e, ao destacar os benefícios, também minimiza os riscos associados a uma interpretação inadequada à posologia prescrita (Nestoriuc *et al.*, 2016; Oliveira Júnior & Ramos, 2019) ou ainda, baixa na adesão (Shan *et al.*, 2022).

Na prática clínica do atendimento a pacientes com dor crônica, a duração do quadro de dor está diretamente associada à gravidade dos sintomas e às interpretações das ameaças à saúde, desencadeando assim, reações aversivas (Benyamini & Karademas, 2019). Embora possa parecer, em geral, racional e intencional, há uma lógica interna que busca dar sentido à condição experienciada, uma vez que as expectativas atuam em diversas dimensões, especialmente nas consequências para a vida (Griffin *et al.*, 2022). Além disso, o tempo estimado para recuperação e benefícios à saúde, por vezes, se entrelaçam com os resultados do tratamento (Müller-Schrader *et al.*, 2023). A baixa adesão ao tratamento de pacientes com dor crônica tornou-se um problema de saúde global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Isso ocorre devido ao crescente aumento de hospitalizações desses pacientes pelo agravamento do quadro clínico, resultando no aumento dos custos em cuidados de saúde (Kosobucka *et al.*, 2018; Shahin *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que as expectativas são baseadas em experiências individuais e observações sociais, gerando crenças que se inter-relacionam com mecanismos biopsicossociais, cognitivos e comportamentais. Na prática clínica, medir as expectativas dos pacientes em relação aos resultados de saúde continua sendo um desafio, devido à multidimensionalidade dos mecanismos e fatores envolvidos (Morais *et al.*, 2022). As crenças dos pacientes estão relacionadas à autoeficácia percebida e à capacidade de enfrentar determinadas experiências (Morais *et al.*, 2022).

Percepções positivas da doença reduzem o sofrimento e aumentam a adesão ao tratamento (Seah *et al.*, 2022). Por outro lado, percepções negativas levam ao sofrimento psicológico e a reações mal adaptativas (Han *et al.*, 2021; Xin, *et al.*, 2023). Portanto, as representações cognitivas

avaliam objetivamente as consequências de comportamentos específicos. O papel do médico é crucial para maximizar a adesão ao tratamento, avaliando as expectativas do paciente, enfatizando os benefícios e esclarecendo os possíveis efeitos adversos (Nestoriuc *et al.*, 2016; Oliveira Júnior & Ramos, 2019). Uma revisão crítica destaca a importância de avaliar as expectativas de uma perspectiva conceitual, considerando aspectos biopsicossociais, crenças do paciente e autoeficácia percebida (Laferton *et al.*, 2017).

Considera-se que as expectativas dos pacientes sobre suas doenças são de suma importância, pois impactam significativamente na vida diária e os resultados do tratamento. Envolvê-los nas decisões de tratamentos os torna participantes ativos no processo de recuperação, enfatizando a importância dos Resultados Relatados pelos Pacientes (PROs), especialmente para doenças com intensas cargas emocionais e sociais (Pogatzki-Zahn *et al.*, 2019). Portanto, uma abordagem biopsicossocial é especialmente relevante no manejo de condições crônicas complexas, como a dor crônica, que requer tratamento contínuo. Assim, a avaliação das expectativas de tratamento, a partir de uma perspectiva biopsicossocial torna-se essencial, pois as expectativas podem influenciar os resultados do tratamento que, por vezes, podem ser modificadas pela clarificação dos efeitos do tratamento e seus efeitos adversos (Cormier *et al.*, 2016), bem como, o efeito placebo (Schedlowski *et al.*, 2015). No entanto, há uma lacuna na literatura sobre ferramentas construídas e validadas para o contexto de aplicação clínica, a partir de uma perspectiva biopsicossocial. Portanto, para uma maior precisão na eficácia de intervenções terapêuticas são necessários novos instrumentos de avaliação para uso no ambiente clínico.

É válido ressaltar que essas novas ferramentas devem priorizar a praticidade e a usabilidade clínica para auxiliar na gestão das expectativas de tratamento, que desempenham um papel crucial na obtenção de resultados bem-sucedidos nas abordagens terapêuticas. Portanto, o principal objetivo deste estudo foi desenvolver e validar o (Inventário Breve de Expectativa no Tratamento da Dor Crônica) para avaliar as expectativas de tratamento em pacientes com dor crônica. O estudo consistiu em quatro fases com os seguintes objetivos: Fase I - desenvolvimento de itens: (1) Gerar itens apropriados alinhados com os conceitos de expectativa de tratamento; (2) Verificar a validade de conteúdo, avaliando relevância, representatividade e qualidade técnica de cada item e sua compreensibilidade com base em PROs. Fase II - construção da escala: (3) Pré-teste para compreensibilidade e clareza do conteúdo do item; (4) Realizar uma pesquisa para coletar dados de uma amostra de indivíduos com dor crônica; (5) Reduzir o número de itens usando a Teoria de Resposta ao Item (IRT). Fase III - avaliação da escala: (6) Utilizar modelagem de classe latente para classificar as expectativas com precisão; (7) Medir a dimensão latente

relacionada à expectativa de tratamento por meio de validade concorrente e discriminante. Fase IV - Desenvolvimento de um aplicativo para medir os níveis de expectativa de tratamento e classificar os sujeitos como tendo expectativas baixas ou elevadas.

2 REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações

A figura 1 sintetiza a estratégia de busca das referências bibliográficas usadas, com base nos aspectos que estruturam o objetivo do estudo, com o intuito de buscar fundamentação para esta dissertação foi realizada a presente revisão da literatura. Incluímos na revisão 3 bases de dados: PUBMED (busca realizada no Medline), Embase, BMC (Biomed Central), com os seguintes descritores: expectation OR expectancy, patient OR/AND treatment OR/AND scale OR/AND questionnaire OR/AND chronic pain OR/AND fibromyalgia e combinações entre os termos. Os resultados foram inseridos na ferramenta de gerenciamento de referências Zotero e os artigos duplicados foram descartados. Entre os que restaram, foram selecionados aqueles que tinham relação com a temática de pesquisa a partir dos títulos e resumos. Um total de 120 artigos foram selecionados e incluídos na revisão. Incluímos ainda outras fontes de pesquisa como livros textos encontrados durante a revisão de artigos, que estão referenciados neste estudo.

Figura 1 - Quadro esquemático referente à busca sistematizada das evidências

DESCRITORES	PUBMED	EMBASE	BMC
1 expectation or expectancy	32.508	63.788,8	46.033
2 patient	3.311,270	3.050,833	35.468,7
3 treatment	5.887,170	8.350,488	3.424,51
4 scale	973.031	1.488,807	23.128,2
5 questionnaire	509.488	1.139,171	1.070,52
6 chronic pain	59.163	98.527	45.284
7 fibromyalgia	14.012	26.370	2.482
1+2 =	5.165	20.861	29.034
1+2+3 =	2.116	8.796	22.161
1+2+3+6 =	56	225	4.633
1+2+3+7 =	9	44	414
4+1+2+3 =	275	1.231	13.352
5+1+2+3 =	325	1.744	10.490
4+1+3 =	521	1.829	17.268

187 artigos foram selecionadas após avaliação de duplicidade

↳ 67 artigos foram excluídos

↳ 120 artigos foram incluídos

Fonte: Elaborado pela autora (janeiro/2023)

2.2 Dor - Aspectos conceituais

A dor é um fenômeno multidimensional que envolve componentes sensório discriminativos, afetivos, emocionais, cognitivo-avaliativos e comportamentais (Z. S. Chen & Wang, 2023). Trata-se de uma interação dinâmica que abrange múltiplos processos neurais, tanto no sistema nervoso central quanto no periférico (Raja *et al.*, 2020). Quando um paciente expressa sua experiência de dor e o sofrimento que ela acarreta, suas palavras e comportamentos manifestos são cruciais para compreender a relação genuína que ele estabelece com esse fenômeno invisível. A ciência tem se dedicado a identificar lacunas nos processos e fatores que envolvem a dor, incluindo mecanismos nociceptivos, estados neuroplásticos e a intercomunicação dos sistemas neurobiológicos e neuromodulatórios endógenos (Woolf, 2011).

De acordo com o Estudo Global da Carga de Doenças de 2019, o tempo de exposição à dor não é diretamente fatal, mas o sofrimento e a incapacidade percebida que surgem em decorrência da falta de tratamento adequado contribuem significativamente para a cronicidade da condição do paciente (Mercer Lindsay *et al.*, 2021). Mercer e seus colaboradores destacam que a percepção multidimensional da dor também influencia a expectativa do paciente, baseada em experiências anteriores, o que por sua vez, se traduz em comportamentos específicos. O comportamento aversivo em relação à dor é desencadeado pela busca de evitar o desconforto, enquanto a busca de alívio da dor está associada a um sentimento de gratificação. Dentre os aspectos que permeiam as respostas ao tratamento estão as expectativas concernentes ao efeito em si, ao atendimento recebido e sua interação com o meio.

2.3 A expectativa no tratamento

A definição de expectativa tem origem no termo latino "aguardado" ou "em vista", referindo-se à ânsia e à suposição de que algo se realize ou se manifeste em situações de incerteza (Caumo *et al.*, 2013). Entende-se que as expectativas são altamente subjetivas e influenciadas pelas experiências de vida, orientando-se em direção a dimensões de desejo, autoeficácia e interpretação, quando são positivas (Cerioni & Herzberg, 2016). Por outro lado, quando são negativas, as expectativas se manifestam como desânimo, sensação de impotência e sofrimento (Cerioni & Herzberg, 2016; Salvetti & Pimenta, 2007).

Na prática clínica, as expectativas dos pacientes desempenham papel importante, as quais, catalisam crenças pré-estabelecidas sobre os efeitos benéficos ou reações aversivas ao tratamento, ao mesmo tempo em que interagem com as percepções das próprias capacidades de enfrentamento, também conhecidas como autoeficácia percebida (Orhan *et al.*, 2018). Para Orhan e seus colaboradores, a autoeficácia pode ser compreendida como uma convicção de que se pode alcançar uma resposta ou resultado específico, enquanto, que a expectativa de resultado se refere às crenças pessoais de que determinados comportamentos levarão a uma modificação no resultado.

Neste sentido, as crenças e expectativas dos pacientes desempenham um papel crucial nos efeitos e respostas ao tratamento e podem impactar diretamente na adesão do mesmo (Manai *et al.*, 2019). Embora as experiências sejam subjetivas e carregadas de afeto simbólico, elas interagem intrinsecamente com as influências sociais que podem gerar modelos e ideias abstratas, especialmente em relação à vulnerabilidade, gravidade dos sintomas e condição de saúde (Han *et al.*, 2021; Petrie & Weinman, 2012). As percepções positivas do paciente em relação à doença têm o potencial de reduzir o sofrimento e emoções negativas, contribuindo para uma maior adesão ao tratamento (Han *et al.*, 2021). Por outro lado, percepções negativas aumentam os níveis de sofrimento psicológico, refletindo em emoções negativas e reações desadaptativas (Han *et al.*, 2021; Xin *et al.*, 2023). Em outras palavras, essas representações cognitivas sobre o próprio estado e curso da doença influenciam as avaliações das possíveis consequências na vida, afetando diretamente ou indiretamente os comportamentos.

A fibromialgia (FM) surge como um exemplo paradigmático dessa problemática, sendo uma síndrome de dor crônica caracterizada por dor generalizada, de difícil diagnóstico e manejo, frequentemente tratada no sistema de saúde primário (Qureshi *et al.*, 2021). Sintomas associados, como fadiga, rigidez matinal, alterações de sono e alterações psicológicas, contribuem para a

manifestação de comportamentos desadaptativos de enfrentamento (Sarzi Puttini et al., 2020). Devido às expectativas excessivas em relação ao tratamento e às dificuldades em lidar com os sintomas, o processo de tratamento torna-se ainda mais desafiador (Qureshi et al., 2021).

Estudos recentes evidenciam que pacientes com altas expectativas de melhora decorrente do tratamento respondem de maneira mais positiva em comparação àqueles com expectativas mais baixas (Eklund *et al.*, 2019). Nesse sentido, pacientes com expectativas positivas ativam neurotransmissores como a dopamina D2 e D3, localizados na porção ventral dos núcleos de base, bem como no núcleo accumbens, associado à expectativa de analgesia e à magnitude da dor (Rossetini *et al.*, 2023). As expectativas com o tratamento podem variar em relação aos resultados desejados, como a extinção completa dos sintomas, a prevenção de recorrências ou o alívio dos sintomas, promovendo uma melhora na capacidade de realizar atividades da vida diária (Jain *et al.*, 2021; Rette *et al.*, 2019). Esses achados convergem com os estudos de Laferton e colaboradores (2017), enfatizando a importância de compreender as expectativas nos aspectos biopsicossociais, incluindo os benefícios esperados pelo paciente, respostas e resultados, bem como a relação do paciente com a doença, suas crenças e autoeficácia percebida (Laferton *et al.*, 2017).

A expectativa de resposta foi posta por Kirsch em 1985 como um fator importante a ser avaliado como causa geradora de efeito placebo, e está associada às próprias respostas não volitivas do paciente, ou seja, reações internas do corpo. Enquanto a expectativa de estímulo está ligada à previsão de eventos externos "comportamentais" que se referem aos resultados advindos do próprio esforço (Kirsch, 2018). Segundo Kirsch, as dimensões das expectativas de resposta podem ser avaliadas quanto à sua magnitude e força. A magnitude está associada à expectativa de resposta ao tratamento e pode ser manipulada por instruções verbais, enquanto a força está relacionada à certeza das próprias capacidades para desempenhar um determinado comportamento.

2.3.1 Expectativa e efeito placebo

O Sistema Nervoso Central (SNC) desempenha um papel fundamental na coordenação de funções corporais, percepção, pensamento, memória e controle motor. O cérebro, órgão mais proeminente do SNC, é composto por um vasto contingente de redes neurais responsáveis por coordenar e integrar as funções do corpo. Essas redes neurais estabelecem inúmeras conexões, desempenhando um papel fundamental na regulação da sensibilidade e nas funções motoras,

psicológicas e cognitivas (Lidstone & Stoessl, 2007).

A ação integrada das complexas redes neurais deste sistema permite a percepção do ambiente, o pensamento, a experiência de emoções, a tomada de decisões e o controle dos movimentos. Além disso, faz parte das funções do SNC ajustar e modular as respostas aos tratamentos, incluindo o efeito placebo. Estas redes desempenham um papel significativo na regulação das respostas do organismo a estímulos terapêuticos, influenciando a forma como percebemos o alívio da dor e outros efeitos positivos do tratamento.

O SNC, com suas complexas redes neurais, desempenha um papel fundamental na compreensão e regulação das respostas do organismo, incluindo fenômenos como o efeito placebo (Lidstone & Stoessl, 2007). Essas estruturas neurais incluem o córtex somatossensorial, o córtex cingulado anterior, a ínsula e o tálamo, e desempenham papéis essenciais no processamento e na regulação das emoções, no planejamento, no controle cognitivo e na modulação da analgesia placebo. Isso ocorre devido à influência dessas estruturas no controle e na percepção da sensação dolorosa. O córtex somatossensorial primário é responsável por processar informações sensoriais, incluindo aquelas relacionadas à dor. O córtex cingulado anterior desempenha um papel importante no processamento das emoções e na regulação da atenção. A ínsula está envolvida na percepção e expressão das emoções e na empatia. O tálamo atua como um centro de retransmissão de informações sensoriais (Pecina & Zubieta, 2018; Rossettini et al., 2023). Essas estruturas do SNC desempenham um papel significativo no contexto do efeito placebo, que é quando uma pessoa experimenta uma melhora em seus sintomas devido à crença de que um tratamento ou intervenção é eficaz, mesmo que o tratamento em si não tenha propriedades terapêuticas.

Estudos eletroencefalográficos (EEG) têm demonstrado que tanto placebo quanto nocebo têm um impacto na atividade cerebral, notavelmente na modulação da expectativa de não receber estímulos dolorosos ou de dor. Esses estudos relatam uma diminuição (representada pela linha verde) ou aumento (representado pela linha vermelha) na amplitude da variação negativa contingente (CNV) em resposta ao placebo e nocebo (Rossettini *et al.*, 2023) - Figura 2). Na chamada "fase de percepção", tratamentos com placebo resultam em uma diminuição do potencial evocado por laser (LEP).

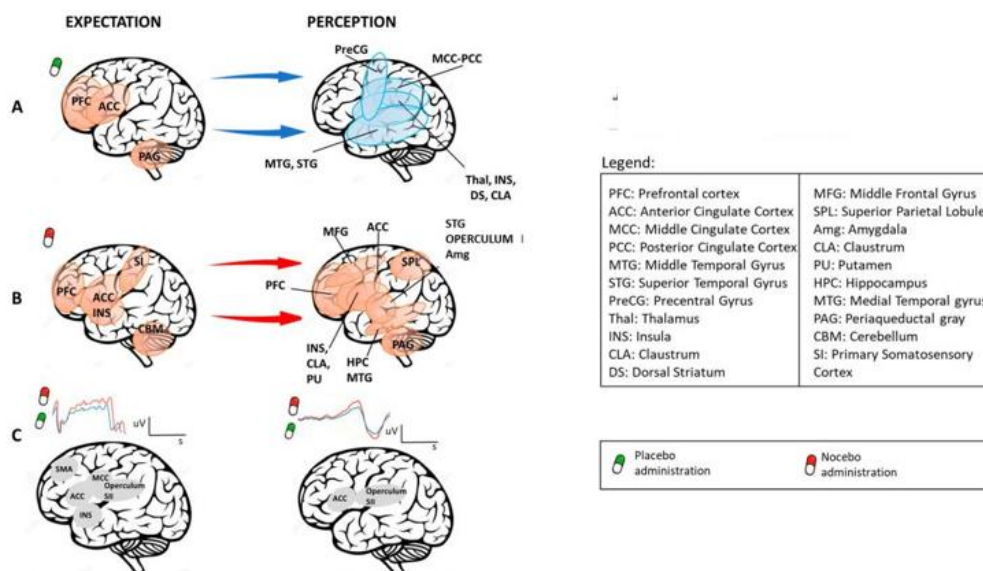
Por meio de estudos de neuroimagem, foi possível identificar que a expectativa de alívio da dor desencadeada por placebo ativa áreas cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal (PFC), o córtex cingulado anterior (ACC) e a substância cinzenta periaquedutal (PAG). Adicionalmente, observa-se que na fase de percepção do paciente, diferentes regiões do cérebro são desativadas, incluindo o córtex cingulado médio (MCC), o córtex cingulado posterior (PCC), o giro temporal médio (MTG), o giro temporal superior (STG), o giro pré-central (PreCG), o tálamo (Thal), a

ínsula (INS), o claustro (CLA) e o estriado dorsal (DS).

Por outro lado, na expectativa de agravamento da dor desencadeada resposta nocebo, ocorre um aumento da atividade em áreas como o córtex pré-frontal (PFC), o córtex cingulado anterior (ACC), a ínsula (INS), o córtex somatossensorial primário (SI) e o cerebelo (CBM). Na fase de percepção, há um aumento da atividade no córtex pré-frontal (PFC), córtex cingulado anterior (ACC), ínsula (INS), giro frontal médio (MFG), claustro (CLA), putâmen (PU), hipocampo (HPC), giro temporal médio (MTG), lóbulo parietal superior (SPL), giro temporal superior (STG), opérculo e ínsula (INS) (Rossetini *et al.*, 2023). Esses achados demonstram como as expectativas e crenças podem modular a atividade cerebral e influenciar a percepção da dor, tanto no contexto de placebos quanto nocebo, e são fundamentais para entender os mecanismos subjacentes a esses fenômenos (Rossetini *et al.*, 2023).

A figura 2 mostra estruturas que desempenham um papel crucial na forma como nossas expectativas e crenças podem afetar nossa percepção e resposta a estímulos, como a dor. A expectativa de alívio da dor, por exemplo, pode influenciar a intensidade da dor percebida. É um exemplo de como o cérebro pode modular a experiência da dor com base em fatores cognitivos e emocionais.

Figura 2: Estruturas que desempenham um papel crucial na formação das expectativas, crenças, percepções e resposta a estímulos dolorosos.



Fonte: Adaptado pela autora (Rossetini et al., 2023)

2.3.2 Efeito placebo – Aspectos históricos e conceituais

A noção de algo chamado "placebo" teve origem com a má tradução de São Jerônimo

da nona linha do Salmo 116. Em vez de traduzir o hebraico "I will walk before the Lord" (Andarei diante do Senhor), ele escreveu "Placebo Domino in regione vivorum" ("Agradarei ao Senhor na terra dos viventes"). No século 13, quando lamentadores contratados esperavam o início das Vésperas para os Mortos, frequentemente entoavam a nona linha e, assim, eram chamados de "placebos" para descrever seu comportamento falso. Mais tarde, em "Os Contos de Canterbury", Chaucer nomeou seu lisonjeiro cortesão de Placebo (Kaptchuk, 1998).

A introdução de controles de placebo, que envolviam a administração de procedimentos falsos para separar os efeitos da imaginação da realidade, teve início no século 16 com os esforços progressistas da Igreja Católica para desacreditar o exorcismo de direita (Kaptchuk *et al.*, 2008). Essa ideia de controles com placebo foi posteriormente aplicada em experimentos médicos, começando com a comissão Franklin, que desacreditou a força psíquica do mesmerismo ou magnetismo animal em 1784 (Kaptchuk, 1998). Bem como o uso da palavra "placebo" em um contexto médico descreve tratamentos inócuos com o objetivo de confortar o paciente, remonta, pelo menos, ao final do século 18. As conexões anteriores e desfavoráveis, sem dúvida, contribuíram para a má reputação do placebo e seus efeitos persistiram até recentemente.

O interesse convencional no efeito placebo começou com a ampla adoção de ensaio clínico randomizado (ECR) após a Segunda Guerra Mundial, quando se notou que as pessoas melhoravam - às vezes de forma dramática - nos grupos controlados por placebo (Kaptchuk, 1998). Pouco depois, em sua famosa proto-meta-análise, Henry Beecher afirmou que cerca de 35% dos pacientes respondiam positivamente ao tratamento com placebo (Beecher, 1955). No entanto, Beecher encorajou uma noção inflada do "poderoso placebo" porque não conseguiu distinguir a resposta ao placebo de outros fatores de confusão. Desde então, houve um crescente interesse em investigar o efeito placebo por meio de métodos de pesquisa rigorosos, especialmente nos últimos 10 anos.

O efeito placebo observado nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) tem sido objeto de debate, pois a resposta no grupo placebo não é necessariamente uma resposta psicossocial genuína à simulação do tratamento. Na verdade, a resposta relatada ao placebo em ECRs pode refletir o curso natural da doença, flutuações nos sintomas, regressão à média, viés de resposta em relação ao relato de sintomas subjetivos pelos pacientes ou outros tratamentos concomitantes. Além disso, um foco tradicional no conteúdo inerte de um placebo levou a dificuldades na definição e compreensão do efeito placebo (D. E. Moerman, 2002; D. Moerman, 2003), sem mencionar sua aplicação em pesquisas e na prática clínica.

Geralmente, um placebo é visto como uma substância ou procedimento inerte, e o efeito placebo (ou resposta) é algo que ocorre após a utilização de um placebo. O paradoxo aqui é que se algo é inerte, por definição, deveria ser incapaz de produzir um efeito (D. E. Moerman, 2002;

D. Moerman, 2003). Essa definição pode ser ainda mais confundida com termos como placebos ativos, verdadeiros e percebidos (Ernst & Resch, 1995; Stewart Williams, 2004), todos são usados na tentativa de compreender melhor o efeito placebo, e outros termos, como efeito de contexto (Di Blasi *et al.*, 2001; Di Blasi & Kleijnen, 2003), e resposta de significado (D. E. Moerman, 2002), que deslocaram o foco do uso da palavra placebo. Evidências cumulativas sugerem que o efeito placebo seja um evento psicobiológico genuíno, atribuível ao contexto terapêutico global (Miller & Kaptchuk, 2008; Price *et al.*, 2008). Esse contexto psicossocial pode consistir em fatores individuais do paciente e do clínico, bem como na interação entre o paciente, o clínico e o ambiente de tratamento.

2.3.3 Contexto psicossocial e ambiental na resposta ao placebo

Analisando os mecanismos do efeito placebo do ponto de vista neurobiológico, fica claro que existem vários processos implicados nos efeitos placebo. O efeito placebo pode ocorrer em diferentes sistemas fisiológicos em voluntários saudáveis e em pacientes com diversas condições clínicas (Figura 3). A maioria das pesquisas sobre a neurobiologia da resposta ao placebo têm abordado a analgesia placebo; assim a neurobiologia do efeito placebo é geralmente considerada em termos de mecanismos opioides e não opioides (Colloca & Benedetti, 2005; D. G. Finniss & Benedetti, 2005).

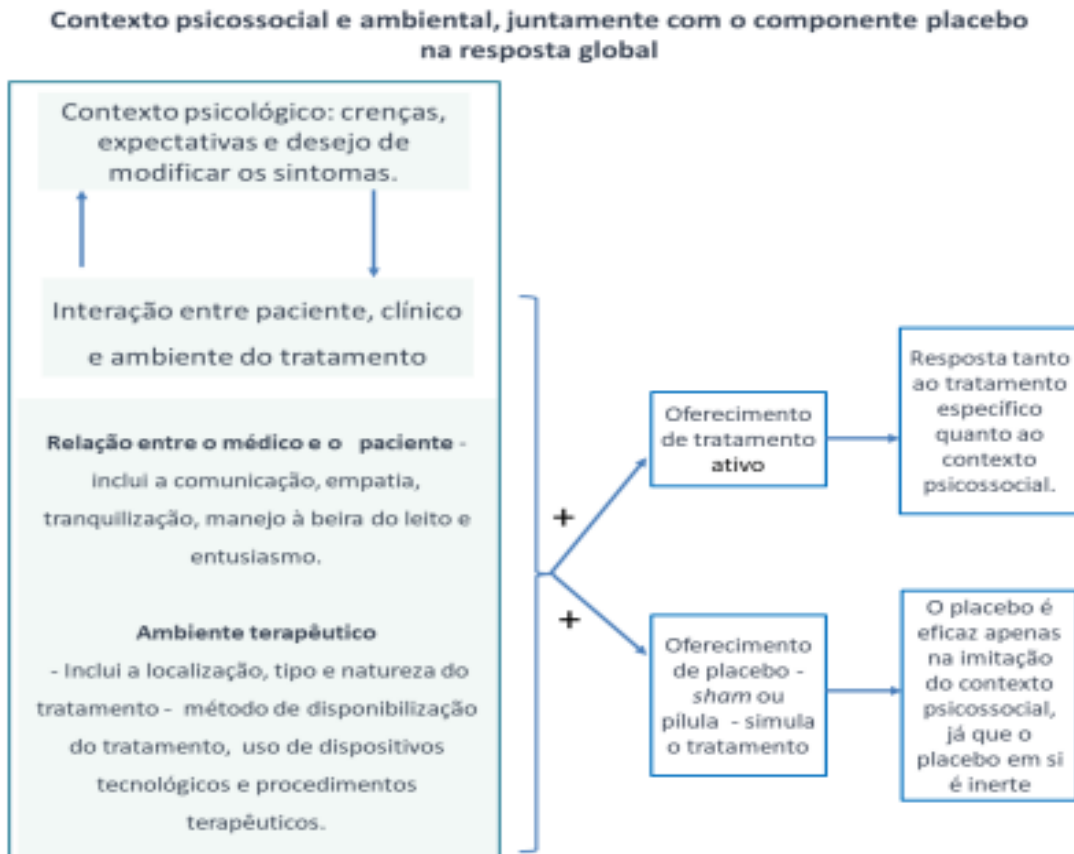


Figura 3: Adaptado pela autora de Colloca & Benedetti (2005)

2.4 Mecanismos do efeito placebo - perspectivas psicológicas e neurobiológicas

2.4.1 Aspectos neurobiológicos

Vários estudos demonstraram que o efeito placebo podem ser completamente (Levine *et al.*, 1978; Levine & Gordon, 1984) ou parcialmente revertidos (Grevert *et al.*, 1983) pelo antagonista opióide naloxona, o que apoia o envolvimento de opioides endógenos em analgesia por placebo (Grevert *et al.*, 1983). Além disso, a analgesia por placebo provavelmente seja inibida pelo peptídeo colecistocinina, uma vez que o efeito placebo é potencializado por antagonista da colecistocinina (Benedetti, 1996; Benedetti & Amanzio, 1997).

Grande parte da literatura mostra que o efeito placebo pode ocorrer em regiões específicas do corpo (Benedetti *et al.*, 1999; Montgomery & Kirsch, 1997). Essa especificidade da região corporal é revertida pela naloxona (Benedetti *et al.*, 1999), sugerindo que as analgesias por placebo envolvem uma liberação de opioides local específica, e não uma liberação mais

generalizada (por exemplo, um aumento da concentração de opióides no líquido cefalorraquidiano) (Lipman *et al.*, 1990). Esses resultados foram corroborados e ampliados por técnicas de imagem cerebral, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Wager *et al.*, 2007; Zubieta *et al.*, 2005) e ressonância magnética funcional (fMRI) (Kong *et al.*, 2006; Price *et al.*, 2007; Wager *et al.*, 2004). Em um estudo em que foi utilizando PET, mostrou que alterações cerebrais em resposta ao placebo foram relatadas como semelhantes às observadas em resposta a um fármaco opióide (Petrovic *et al.*, 2002). As respostas ao placebo mediadas por opióides também se estendem além das vias da dor; por exemplo, depressão respiratória induzida por placebo foi revertida por naloxona (Benedetti *et al.*, 1999) no entanto, não houve reversão naqueles que foram condicionados com um fármaco não opióide (Amanzio & Benedetti, 1999), indicando distintos mecanismos do efeito placebo conforme o agente utilizado.

2.4.2 Aspectos psicológicos

Do ponto de vista psicológico, existem vários mecanismos que contribuem para o efeito placebo. Esses mecanismos incluem expectativas, condicionamento, aprendizado, memória, motivação, foco somático, recompensa, redução da ansiedade e construção de significado (Price *et al.*, 2008; Benedetti, 2008). Embora haja uma quantidade crescente de pesquisas sobre esses mecanismos, dois mecanismos principais são bem fundamentados. O primeiro mecanismo envolve a expectativa dos pacientes a respostas futuras (Kirsch, 1985). Isso tem sido demonstrado em estudos experimentais que usaram pistas verbais simples como moduladores de expectativas (Price *et al.*, 1999, Benedetti, 2008; Price *et al.*, 1999). Um segundo mecanismo subjacente ao efeito placebo envolve o condicionamento clássico.

Exposições alternadas repetidas entre um estímulo neutro e um fármaco ativo (estímulo não condicionado) pode resultar em uma resposta característica do estímulo não condicionado induzida por um estímulo neutro. Mecanismos de condicionamento clássico foram demonstrados em estudos pré clínicos (Ader & Cohen, 1975; Pacheco-López *et al.*, 2005) e em estudos clínicos (Voudouris *et al.*, 1989, 1990), mesmo sendo desafiador excluir quaisquer componentes cognitivo, como a expectativa, em seres humanos (Montgomery & Kirsch, 1997). Além do condicionamento clássico, outros processos de aprendizagem, como experiências passadas e observação social, também desempenham um papel na mediação do efeito placebo (Colloca & Benedetti, 2006).

2.5 Implicações do efeito placebo para a prática clínica

Em pesquisas clínicas, o estudo da responsividade de longo prazo ao placebo tem sido limitado a ensaios clínicos randomizados (ECR). Por isso, várias meta-análises tentaram abordar a presença e a magnitude do efeito placebo em ECRs, incluindo alguns estudos nos quais grupos de controle sem tratamento foram usados. Essas análises concluíram que o efeito placebo é pequeno e limitado a resultados subjetivos, quando os placebos são usados na condição de controle em ECRs (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2001, 2004). No entanto, o efeito placebo é muito maior em estudos que investigam os mecanismos do efeito placebo (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2006; Vase *et al.*, 2002).

Na tentativa de compreender a inter-relação entre o efeito placebo, a resposta do paciente e os estímulos nociceptivos, Frisaldi e seus colegas (2018) conduziram um estudo de ressonância magnética para identificar as regiões corticais ativadas após a administração de um fármaco inativo, a fim de detectar possíveis alterações na saúde. Seus achados confirmam pesquisas anteriores, demonstrando que pacientes que receberam fármacos inativos se mostraram mais otimistas e empáticos, enquanto a resposta nocebo foi observada em pacientes mais pessimistas, ansiosos e catastróficos. As alterações psicológicas não influenciaram os níveis de expectativa, mas causaram variações no potencial de percepção de dor (Frisaldi *et al.*, 2017).

Nesse contexto, a ciência tem um longo caminho a percorrer na busca da abordagem mais eficazes entre intervenções farmacológicas e não farmacológicas, adaptando a cada paciente, uma vez que a dor altera as expectativas em relação ao tratamento. Essas expectativas permeiam dimensões psicológicas, manifestando-se como sentimentos que oscilam entre o desejo e o sofrimento (Cerioni & Herzberg, 2016). De acordo com Benedetti (2005), as expectativas de efeito e resposta levam à liberação de neurotransmissores que se ligam a seus receptores e estimulam a produção de moléculas mediadoras, como por exemplo, os hormônios. O autor identificou esses fenômenos em pacientes com hiperalgesia e em pacientes com transtornos motores, onde as expectativas, conscientes e inconscientes, estavam associadas à melhora no quadro clínico. Tais expectativas modificaram a região do nucleus accumbens, responsável pela expectativa de recompensa, resultando na liberação de opioides endógenos em pacientes com hiperalgesia (Benedetti *et al.*, 2005). Por outro lado, pacientes com expectativas de melhora motora apresentaram liberação de neurotransmissores dopaminérgicos, identificados nas regiões do córtex pré-frontal dorsolateral, responsáveis pela resposta condicionada. Enquanto isso, na presença de ansiedade e expectativa de analgesia, áreas do córtex orbito frontal são ativadas atenuando os sintomas de ansiedade (Benedetti *et al.*, 2005).

Essas estruturas neurais não apenas representam o valor subjetivo das expectativas que

os pacientes formam ao longo da vida, mas também armazenam a memória da dor. Além disso, as áreas de processamento da dor, como o córtex somatossensorial, o córtex cingulado anterior, a ínsula e o tálamo, também estão envolvidas no processamento e na regulação das emoções, no planejamento, no controle cognitivo e na modulação da analgesia placebo. Isso ocorre devido à sua influência no controle e percepção da sensação dolorosa (Pecina & Zubieta, 2018; Rossetini *et al.*, 2023).

2.6 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC), sistema opioidérgico e efeito placebo

O papel do sistema opioidérgico na analgesia por estimulação do córtex motor foi previamente demonstrado em estudos anteriores, que evidenciaram seu envolvimento nos efeitos analgésicos induzidos pela estimulação magnética transcraniana repetitiva (rEMT) (Mhalla *et al.*, 2010). A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) também influencia o sistema opioide endógeno de maneira semelhante à rEMT (Santos *et al.*, 2018). Para Santos (2018) e seus colaboradores, tem sido observada uma correlação positiva entre a alteração nos níveis séricos de endorfina e os escores de dor após a ETCC e à melhora dos sintomas de depressão e ansiedade. É importante notar que no estudo de (Khedr *et al.*, 2017) foi encontrado uma correlação positiva entre o aumento dos níveis séricos de endorfinas com o efeito da ETCC e em outro, uma redução do receptor μ -opióide (MOR) no cérebro de pacientes com fibromialgia (Harris *et al.*, 2007).

Na FM, foi observado um forte acoplamento entre a atividade cerebral evocada pela dor e a expressão de MOR no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e no córtex cingulado anterior rostral (rACC), áreas que participam do processamento da dor (Harper *et al.*, 2016) (Figura 4). Esses achados, combinados com dados que mostram concentrações elevadas de opióide endógeno no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com FM, sugerem que a FM é caracterizada por atividade analgésica opioide endógena alterada, com receptores opioides com potencial de ligação reduzido em várias regiões envolvidas na modulação da dor, incluindo o núcleo accumbens, a amígdala e o cingulado dorsal (Harris *et al.*, 2007). O impacto do efeito placebo no tratamento com a ETCC tem sido amplamente discutido na comunidade científica, motivado pelo efeito placebo observado em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos envolvendo intervenções farmacológicas aprovadas para o tratamento da FM pela *Food and Drug Administration* (FDA), bem como por estudos envolvendo acupuntura. Por exemplo, a dose de duloxetina entre 60 e 120 mg demonstrou um efeito placebo substancial, relacionado à redução da dor de 30%, em 47,7% dos pacientes tratados, quando comparado a 32% daqueles que

receberam placebo (Arnold et al., 2009). Adicionalmente, a dose de milnacipran entre 100-200 mg/dia levou a uma redução de 30% na intensidade da dor em 52% dos pacientes tratados em comparação com 36% daqueles que receberam placebo (Geisser *et al.*, 2011). Uma meta-análise envolvendo mais de 3.000 pacientes com FM demonstrou que 40% daqueles tratados com pregabalina relataram uma redução de 30% na dor em comparação com 28% daqueles que receberam placebo (Straube *et al.*, 2010). É relevante notar que o tamanho do efeito placebo tende a aumentar com a idade e com maior intensidade da dor basal, mas tende a diminuir em mulheres com FM diagnosticadas há mais tempo (Chen *et al.*, 2017).

Em um estudo anterior envolvendo acupuntura, o efeito placebo foi explicado experimentalmente considerando três componentes: avaliação e observação, ritual terapêutico e o relacionamento entre paciente e profissional (Kaptchuk et al., 2008). Os participantes do estudo foram divididos em três grupos, incluindo um grupo de lista de espera para observação, um grupo que recebeu acupuntura como placebo (chamada de "limitada") e um terceiro grupo que recebeu acupuntura placebo com uma atenção mais intensiva por parte do profissional de saúde. Após três semanas de intervenção, metade dos participantes foi designada aleatoriamente com base em seus níveis de dor abdominal (menos de 30 versus >30 em uma escala analógica visual de 100 pontos) para os seguintes grupos: (i) Continuação no grupo originalmente designado por mais três semanas, no qual os pacientes na lista de espera permaneceram neste grupo. (ii) Grupo de intervenção intensiva, que recebeu seis sessões de acupuntura placebo. (iii) Terceiro grupo que recebeu atendimento com uma relação paciente-profissional mais aprimorada durante 45 minutos (Kaptchuk *et al.*, 2008). Os efeitos da intervenção foram avaliados por meio de uma escala de gravidade dos sintomas com 100 pontos, que considerava cinco itens: intensidade da dor abdominal, frequência da dor abdominal, gravidade da distensão abdominal, insatisfação com os hábitos intestinais e interferência na qualidade de vida. Os resultados desse estudo mostraram uma melhora nos níveis de dor abdominal de 28% nos pacientes que estavam no grupo de lista de espera, 44% no grupo de acupuntura placebo e 62% no grupo que recebeu o atendimento com profissional. Segundo Kaptchuk *et al.*, (2008), esses resultados destacam a influência do relacionamento paciente-profissional e do ritual terapêutico na eficácia do tratamento e sugerem que esses fatores podem contribuir significativamente para o efeito placebo em intervenções terapêuticas. Este estudo enfatizou a importância do componente do relacionamento no contexto do efeito placebo (Deldar *et al.*, 2018). Esses achados enfatizam a relevância de compreender o impacto do efeito placebo nos ensaios clínicos relacionados à ETCC no tratamento da dor crônica, como a fibromialgia. Considerando os potenciais benefícios da ETCC no tratamento da dor, é plausível que esses benefícios estejam relacionados ao remapeamento de sistemas neuroquímicos disfuncionais envolvidos na fisiopatologia da dor crônica, incluindo a fibromialgia (Brietzke et

al., 2019). Essa possibilidade é sustentada pelos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à fibromialgia e pela extensa literatura que relaciona o impacto da ETCC nos níveis de dor quando aplicada nas áreas do córtex motor primário (M1) e do córtex pré-frontal esquerdo (DLPFC), como demonstrado em estudos anteriores (Zortea *et al.*, 2019).

Apesar do crescente número de estudos sobre a ETCC no tratamento da dor, é essencial aprofundar o conhecimento sobre o impacto do efeito placebo nesse contexto. Isso é especialmente importante, uma vez que as áreas mais estudadas e relacionadas ao efeito placebo, como o DLPFC, rACC e a PAG, fazem parte da rede moduladora descendente da dor que inibe as regiões envolvidas no processamento da dor, como o córtex cingulado medial e posterior (MCC, PCC), ínsula e tálamo. O modelo conceitual desse sistema é representado na Figura 2, na qual são mostradas as vias neurais do efeito placebo conectando ao DLPFC o córtex cingulado anterior (ACC) e à PAG (A), bem como as conexões entre o DLPFC e a amígdala (Harper *et al.*, 2016; Zortea *et al.*, 2019; Rossetini *et al.*, 2023).

Figura 4: Estruturas envolvidas no efeito placebo e processamento da dor

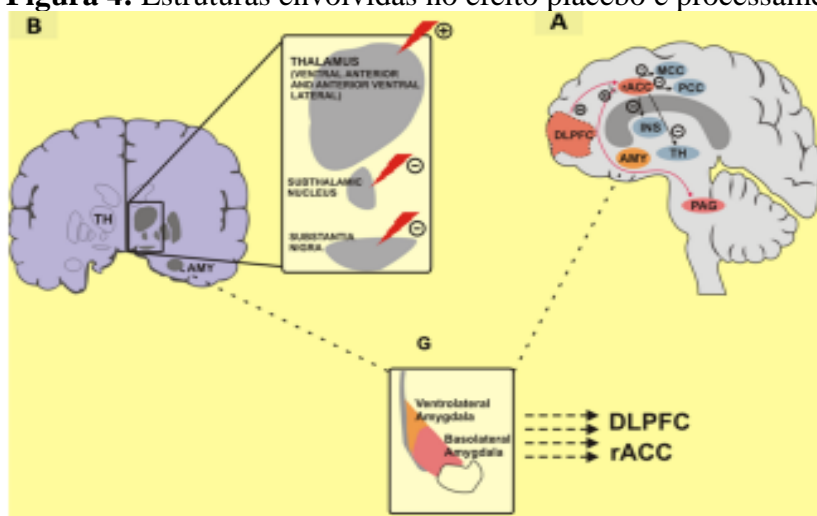


Figura 1. Figura adaptada (A) Estruturas envolvidas no efeito placebo. Córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), o córtex cingulado anterior rostral (rACC) e substância cinzenta periaquedutal (PAG). Estas inibem regiões envolvidas no processamento da dor, como o córtex cingulado médio e posterior (MCC, PCC), ínsula e tálamo.

pela autora (Harper *et al.*, 2016)

Adaptado

2.7 O papel das expectativas nos efeitos dos tratamentos

Na prática clínica, as expectativas do paciente são compreendidas como a confiança que ele deposita em sua provável experiência, resultado ou efeito esperado do tratamento (Price *et al.*, 2008). Essas expectativas desempenham um papel significativo na formação das respostas placebo e nocebo, um fenômeno que modifica estados físicos, mentais e emocionais, além de moldar comportamentos e resultados em saúde (D. Finniss *et al.*, 2019; Panitz *et al.*, 2021).

É importante destacar que a expectativa e a confiança/credibilidade em relação ao

tratamento são fenômenos distintos. A expectativa está voltada para a melhoria dos sintomas (expectativa de benefício), enquanto a confiança/credibilidade está associada à expectativa de resposta quanto à eficácia do tratamento (Haanstra *et al.*, 2012). Quando a expectativa é positiva, pode maximizar a eficácia do tratamento mediado pelo efeito placebo, reduzindo os efeitos adversos (Ladeira *et al.*, 2019). Por outro lado, expectativas negativas podem aumentar a probabilidade de efeitos adversos mediados pelo efeito nocebo, o que contribui para a baixa ou inadequada adesão ao tratamento (Petersen *et al.*, 2014; Klinger *et al.*, 2017).

A relação que o paciente estabelece com a doença está inter relacionada com a regulação dos afetos, o que molda as crenças e expectativas (Leventhal *et al.*, 1980). Leventhal e colaboradores (1980) desenvolveram o "modelo de senso comum de representação da doença", um modelo cognitivo dinâmico com 5 domínios: identidade, causas, controle do tratamento, controle pessoal, linha do tempo e consequências na vida (Leventhal *et al.*, 2016). Nesse modelo, o paciente assume a doença como parte de sua identidade. Além disso, a maneira como o paciente atribui as causas da doença, o controle percebido sobre o tratamento e o tempo estimado de duração da ameaça à saúde influenciam as expectativas e a resposta ao tratamento.

As dimensões entre a identidade e as consequências na vida, quando percebidas como positivas, podem prever resultados desadaptativos, especialmente na progressão da doença aumentando a angústia e comprometendo o bem-estar (Hagger *et al.*, 2017). Por outro lado, um controle percebido como positivo, a interpretação favorável dos sintomas e da doença como tratáveis, diminui a angústia e melhora a capacidade adaptativa, afetando a funcionalidade diária e a percepção sobre o "estado de doença". No entanto, quando as crenças e expectativas dos pacientes são negativas, como no caso de pacientes com depressão, podem distorcer as perspectivas sobre si mesmos, o ambiente e o futuro, interferindo significativamente no resultado do tratamento (Beck *et al.*, 1987; Paré *et al.*, 2023). Essas representações também são observadas em pacientes com dor, que tendem a evitar atividades físicas mesmo que sejam importantes para melhorar a funcionalidade diária. Nesse cenário, a expectativa da dor leva os pacientes a adotar comportamentos de evitação que prejudicam a aquisição e o uso de recursos adaptativos no enfrentamento da dor (Mun. *et al.*, 2017).

A exposição repetida a experiências, juntamente com as crenças de pares sociais próximos, induz a reações aprendidas, associações e interpretações que se tornam expectativas generalizadas difíceis de serem alteradas devido às recordações que as auto confirmam (Rief e Glombiewski. 2016). As crenças do paciente sobre suas próprias capacidades para executar comportamentos ou enfrentar situações também influenciam diretamente a recuperação da saúde (autoeficácia), que pode ser moldada por experiências anteriores. As expectativas, em grande parte, são desenvolvidas por meio de um processo de aprendizagem associativa (Rief e

Glombiewski. 2016).

A aprendizagem social desempenha um papel vital na aquisição de conhecimento, habilidades, valores e atitudes por meio da interação com outras pessoas, consciente ou inconscientemente (Bandura, 1985, 1997) destacando a importância das expectativas quanto aos resultados comportamentais e à autoeficácia. Adicionalmente, a aprendizagem social enfatiza as expectativas de resultados comportamentais como indutora de mudanças no curso ou no resultado de uma experiência (Lovisi de Freitas & Dias, 2010). Por outro lado, a autoeficácia se refere à avaliação subjetiva das próprias capacidades para executar comportamentos ou enfrentar situações específicas. A autoeficácia abrange duas dimensões essenciais: a autoeficácia de tarefa, relacionada à percepção da capacidade de realizar um comportamento específico, e a autoeficácia de enfrentamento, que está relacionada à habilidade de prevenir, controlar ou lidar com as demandas provenientes de experiências adversas (Kirsch, 1985).

Dentro desse contexto, é essencial compreender como as expectativas e a autoeficácia influenciam a resposta ao tratamento e a adaptação do paciente a condições de saúde. A aprendizagem social desempenha um papel crítico na formação dessas expectativas, que, por sua vez, moldam o comportamento e as respostas do paciente. Portanto, é importante considerar esses fatores ao planejar estratégias de tratamento e apoio ao paciente.

2.8 Avaliação das Expectativas

Numa sociedade em constantes transformações, as expectativas são compreendidas como um fenômeno biopsicossocial no qual as crenças individuais exercem influência direta nas percepções dos processos de saúde e doença, e a isso destaca-se como ponto crucial de investigação na prática clínica (Pinquart *et al.*, 2021). Estudos sugerem que as expectativas podem potencializar os resultados em diferentes condições clínicas, como observado no tratamento da depressão (Rutherford *et al.*, 2014), em cirurgias (Auer *et al.*, 2016), doenças musculoesqueléticas (Mahomed *et al.*, 2002) e no tratamento da dor (Qureshi *et al.*, 2021). Entretanto, é importante notar a existência de uma limitação significativa ao avaliar as expectativas dos pacientes no contexto do tratamento da dor crônica de maneira abrangente. Não é raro encontrar estudos que usaram instrumentos não validados ou que não fazem distinção adequada entre as medidas ou a condição de saúde (Auer *et al.*, 2016).

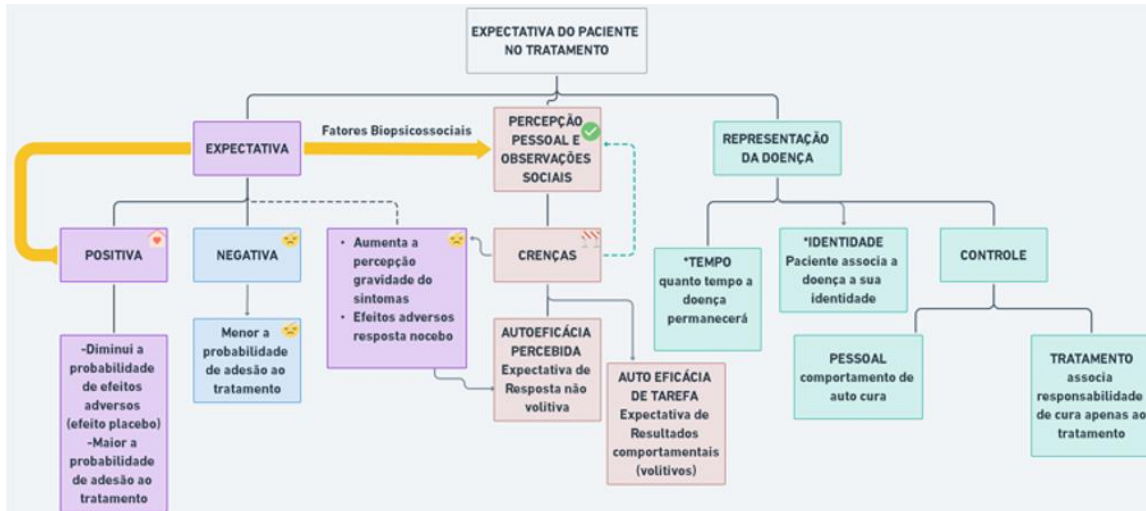
Durante o processo desta revisão sistematizada, identificamos instrumentos que avaliam expectativas em relação aos resultados do tratamento (Younger *et al.*, 2012). No entanto, como mencionado, esses construtos são abrangentes (Bowling *et al.*, 2012), inespecíficos e

frequentemente empregam instrumentos com muitos itens (Broadbent *et al.*, 2006; Marchant-Haycox *et al.*, 1998). No quadro a seguir são apresentados instrumentos que avaliam aspectos relacionados às expectativas quanto aos efeitos do tratamento. A avaliação das expectativas é de suma importância tanto na prática clínica quanto na pesquisa em saúde. Entretanto, é relevante reconhecer que diversos desses instrumentos possuem limitações, o que destaca a necessidade de desenvolver novos instrumentos mais específicos e aprimorados. Isso motivou a criação de um novo instrumento com um construto voltado especificamente para as expectativas em relação ao tratamento da dor.

INSTRUMENTOS	Nº de itens
Questionário de Percepção de Doença, Breve e Revisado (B-IPQ) (Broadbent <i>et al.</i> , 2006)	32
Questionário de Expectativas dos Pacientes em relação aos Cuidados de Saúde (QPEHC) (Bowling <i>et al.</i> , 2012)	36
Questionário de Expectativas de Psicoterapia de Milwaukee (M-PEQ) (Norbert <i>et al.</i> , 2011)	13
Questionário de Resultados Centrados no Paciente (PCOQ) (Robinson <i>et al.</i> , 2005)	5
Questionário do Paciente sobre Expectativa e Avaliação da Terapia (PATHEV) (Schulte, 2008)	7
Questionário de Expectativas de Tratamento Ginecológico (EGTQ) (Marchant-Haycox <i>et al.</i> , 1998)	24
Escala de Avaliação Geral de Efeitos Colaterais Esperados (GASE-EXPECT) (von Blanckenburg <i>et al.</i> , 2013)	36
Escala de Expectativas de Tratamento de Stanford (SETS) (Younger <i>et al.</i> , 2012)	9

3 MARCO CONCEITUAL

Figura 5- Mapa conceitual dos fatores biopsicossociais das expectativas no tratamento



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

4 JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços na compreensão do diagnóstico e dos mecanismos neurobiológicos da dor, o sucesso terapêutico ainda apresenta taxas insatisfatórias em um número expressivo de pacientes. Nesse cenário, é evidente a necessidade de estratégias para aprimorar a assertividade e a individualização do tratamento, um tema amplamente debatido. Entre os fatores considerados, destaca-se a expectativa do paciente em relação ao tratamento. No entanto, trata-se de um fenômeno complexo e multidimensional, sendo a carência de instrumentos adequados para sua mensuração uma das principais barreiras para seu estudo.

A avaliação das expectativas dos pacientes em relação ao tratamento desempenha um papel fundamental na revisão das práticas de atendimento, na implementação de ações e no manejo clínico, prevenindo possíveis complicações de ordem sensorial e emocional. Além disso, compreender as expectativas do paciente é particularmente relevante quando se trata dos efeitos do tratamento placebo. Nesse contexto, este estudo enfatiza a necessidade do desenvolvimento e validação de um instrumento psicométrico que avalie o grau de expectativas dos pacientes, um fenômeno biopsicossocial cognitivo e comportamental que, pelo menos em parte, influencia nos efeitos e respostas ao tratamento, incluindo os efeitos do tratamento placebo.

A inclusão da importância de um teste do instrumento que avalia o efeito placebo destaca a relevância de compreender como as expectativas do paciente podem influenciar positivamente a eficácia do tratamento, além de enfatizar a necessidade de medidas adequadas para avaliar esse aspecto específico.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Desenvolver, validar e avaliar as propriedades psicométricas e discriminatórias de um instrumento para identificar o grau de expectativas no tratamento em pacientes com dor crônica.

5.2 Objetivo específico

Desenvolver e validar um construto psicométrico para avaliar as expectativas de tratamento em pacientes com dor crônica. O estudo foi dividido em quatro fases com os seguintes objetivos:

Fase 1 - Desenvolvimento de itens: (1) Gerar itens apropriados alinhados com os conceitos de expectativas de tratamento. (2) Avaliar a validade de conteúdo, considerando a relevância, representatividade e qualidade técnica de cada item, bem como sua compreensibilidade com base na PROM (Patient-Reported Outcome Measures).

Fase 2 - Construção da escala: (3) Realizar um pré-teste para avaliar a compreensibilidade e clareza do conteúdo dos itens. (4) Coletar dados por meio de uma pesquisa com uma amostra de indivíduos que sofrem de dor crônica. (5) Reduzir o número de itens usando a Teoria de Resposta ao Item (IRT).

Fase 3 - Avaliação da escala: (6) Utilizar modelagem de classes latentes para classificar as expectativas de forma precisa. (7) Medir a dimensão latente relacionada às expectativas de tratamento por meio de validade concorrente e discriminante. (8) Desenvolver um aplicativo (APP) para medir os níveis de expectativa de tratamento e classificar os indivíduos como tendo expectativas baixas ou elevadas.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37(4), 333–340. <https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007>

Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia:

- Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(1), 484–494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00484.1999>
- Arnold, L. M., Clauw, D. J., Wohlreich, M. M., Wang, F., Ahl, J., Gaynor, P. J., & Chappell, A. S. (2009). Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: Pooled analysis of 4 placebo controlled clinical trials. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 11(5), 237–244. <https://doi.org/10.4088/PCC.08m00680>
- Auer, C. J., Glombiewski, J. A., Doering, B. K., Winkler, A., Laferton, J. A. C., Broadbent, E., & Rief, W. (2016). Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*, 23(1), 49–62. <https://doi.org/10.1007/s12529-015-9500-4>
- Bandura, A. (1985). *Social Foundations of Thought and Action: A Social Cognitive Theory* (1st edition). Prentice Hall.
- Bandura, A. (1997). *Self-Efficacy: The Exercise of Control* (First Edition). Worth Publishers.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1987). *Cognitive Therapy of Depression* (1st edition). The Guilford Press.
- Beecher, H. K. (1955). The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 159(17), 1602–1606. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64(3), 535–543. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00179-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00179-4)
- Benedetti, F. (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 33–60. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711>
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 52(2), 109–125. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00006-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00006-3)
- Benedetti, F., Arduino, C., & Amanzio, M. (1999). Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(9), 3639–3648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03639.1999>
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J.-K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(45), 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>
- Benyamini, Y., & Karademas, E. C. (2019). Introduction to the special issue on the commonsense model of self-regulation. *Health Psychology Review*, 13(4), 373–377. <https://doi.org/10.1080/17437199.2019.1644189>
- Bowling, A., Rowe, G., Lambert, N., Waddington, M., Mahtani, K. R., Kenten, C., Howe, A., & Francis, S. A. (2012). The measurement of patients' expectations for health care: A review and psychometric testing of a measure of patients' expectations. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 16(30), i–xii, 1–509. <https://doi.org/10.3310/hta16300>

- Brietzke, A. P., Antunes, L. C., Carvalho, F., Elkifury, J., Gasparin, A., Sanches, P. R. S., da Silva Junior, D. P., Dussán-Sarria, J. A., Souza, A., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Md, W. C. (2019). Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. *Medicine*, *98*(3), e13477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013477>
- Broadbent, E., Petrie, K. J., Main, J., & Weinman, J. (2006). The brief illness perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, *60*(6), 631–637. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.020>
- Caumo, W., Ruhlman, L. S., Karoly, P., Sehn, F., Vidor, L. P., Dall-Ágnol, L., Chassot, M., & Torres, I. L. S. (2013). Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: Screen for a Brazilian population. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *14*(1), 52–61. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01528.x>
- Cerioni, R. A. N., & Herzberg, E. (2016). Triagem psicológica: Da escuta das expectativas à formulação do desejo. *Psicologia: teoria e prática*, *18*(3), 19–29. <https://doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v18n3p19-29>
- 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 randomized controlled trials. *Clinical Rheumatology*, *36*(7), 1623–1630. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3595-8>
- Chen, Z. S., & Wang, J. (2023). Pain, from perception to action: A computational perspective. *IScience*, *26*(1), 105707. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105707>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(7), 545–552. <https://doi.org/10.1038/nrn1705>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*, *124*(1–2), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.005>
- Cormier, S., Lavigne, G. L., Choinière, M., & Rainville, P. (2016). Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*, *157*(2), 329–338. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000379>
- Deldar, Z., Rustamov, N., Bois, S., Blanchette, I., & Piché, M. (2018). Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of Physiological Sciences: JPS*, *68*(6), 825–836. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0598-4>
- Di Blasi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: A systematic review. *Lancet (London, England)*, *357*(9258), 757–762. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04169-6)
- Di Blasi, Z., & Kleijnen, J. (2003). Context effects. Powerful therapies or methodological bias? *Evaluation & the Health Professions*, *26*(2), 166–179. <https://doi.org/10.1177/0163278703026002003>
- Eklund, A., De Carvalho, D., Pagé, I., Wong, A., Johansson, M. S., Pohlman, K. A., Hartvigsen, J., & Swain, M. (2019). Expectations influence treatment outcomes in patients with low back pain. A secondary analysis of data from a randomized clinical trial. *European Journal of Pain (London, England)*, *23*(7), 1378–1389. <https://doi.org/10.1002/ejp.1407>
- Ernst, E., & Resch, K. L. (1995). Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ (Clinical*

Research Ed.), 311(7004), 551–553. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7004.551>

Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2005). Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain*, 114(1–2), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.012>

Finniss, D., Nicholas, M., Brooker, C., Cousins, M., & Benedetti, F. (2019). Magnitude, response, and psychological determinants of placebo effects in chronic low-back pain: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Pain Reports*, 4(3), e744. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000744>

Frisaldi, E., Shaibani, A., & Benedetti, F. (2017). Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials. *Pain and Therapy*, 6(1), 107–110. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0071-8>

Geisser, M. E., Palmer, R. H., Gendreau, R. M., Wang, Y., & Clauw, D. J. (2011). A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of milnacipran monotherapy in the treatment of fibromyalgia. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 11(2), 120–131. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00403.x>

Grevert, P., Albert, L. H., & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, 16(2), 129–143. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90203-8)

Griffin, A. R., Sterling, M., Ritchie, C., Kifley, A., Jagnoor, J., Cameron, I. D., & Rebbeck, T. (2022). Do expectations of recovery improve risk assessment for people with whiplash associated disorders? Secondary analysis of a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 395. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05242-8>

Haanstra, T. M., van den Berg, T., Ostelo, R. W., Poolman, R. W., Jansma, E. P., Cuijpers, P., & de Vet, H. C. (2012). Systematic review: Do patient expectations influence treatment outcomes in total knee and total hip arthroplasty? *Health and Quality of Life Outcomes*, 10, 152. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-152>

Hagger, M. S., Koch, S., Chatzisarantis, N. L. D., & Orbell, S. (2017). The common sense model of self-regulation: Meta-analysis and test of a process model. *Psychological Bulletin*, 143(11), 1117–1154. <https://doi.org/10.1037/bul0000118>

Han, J., Zhang, L., Zhang, Y., & Tang, R. (2021). The Mediating Effect of Positive Illness Cognitions on Experiential Avoidance and Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Asia Pacific Journal of Oncology Nursing*, 8(4), 427–432. <https://doi.org/10.4103/apjon.apjon.20102>

Harper, D. E., Schrepf, A., & Clauw, D. J. (2016). Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *Journal of Dental Research*, 95(10), 1102–1108. <https://doi.org/10.1177/0022034516657070>

Harris, R. E., Clauw, D. J., Scott, D. J., McLean, S. A., Gracely, R. H., & Zubieta, J.-K. (2007). Decreased Central μ -Opioid Receptor Availability in Fibromyalgia. *Journal of Neuroscience*, 27(37), 10000–10006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2849-07.2007>

Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine*, 344(21), 1594–1602. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442106>

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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x>

- 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), 336–338; discussion 339–341. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.05.011>
- Jain, S., Jha, S., Shetty, G., & Ram, C. S. (2021). Patient Expectations From Consultation and Treatment of Spine Pain in a Private Spine Rehabilitation Clinic in Urban India. *Journal of Patient Experience*, 8, 23743735211034076. <https://doi.org/10.1177/23743735211034076>
- Khedr, E. M., Omran, E. A. H., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., Galal, H., Osman, A. M., Farghaly, H. S. M., Karim, A. A., & Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain stimulation*, 10(5), 893–901. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>
- Kaptchuk, T. J. (1998). Intentional ignorance: A history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine*, 72(3), 389–433. <https://doi.org/10.1353/bhm.1998.0159>
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., Kirsch, I., Schyner, R. N., Nam, B. H., Nguyen, L. T., Park, M., Rivers, A. L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D. A., Goldman, P., & Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: Randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 336(7651), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 40(11), 1189–1202. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.11.1189>
- Kirsch, I. (2018). Response Expectancy and the Placebo Effect. *International Review of Neurobiology*, 138, 81–93. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.01.003>
- Klinger, R., Blasini, M., Schmitz, J., & Colloca, L. (2017). Nocebo effects in clinical studies: Hints for pain therapy. *Pain Reports*, 2(2), e586. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000586>
- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., & Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(2), 381–388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006>
- Kosobucka, A., Kasprzak, M., Michalski, P., Pietrzykowski, Ł., Fabiszak, T., Felsmann, M., & Kubica, A. (2018). Relation of the Readiness for Hospital Discharge after Myocardial Infarction Scale to socio-demographic and clinical factors. An observational study. *Medical Research Journal*, 3(1), Art. 1. <https://doi.org/10.5603/MRJ.2018.0006>
- 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 of the United States of America*, 102(36), 12950–12955. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408576102>
- Ladeira, F., Mendonça, M., Caetano, A., Salavisa, M., Delgado, H., Correia, A. S., & Viana Baptista, M. (2019). Effect of patients' expectations on clinical response to fampridine treatment. *Neurological Sciences*, 40(1), 175–180. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3613-x>
- Laferton, J. A. C., Kube, T., Salzman, S., Auer, C. J., & Shedden-Mora, M. C. (2017). Patients' Expectations Regarding Medical Treatment: A Critical Review of Concepts and Their Assessment.

Frontiers in Psychology, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.00233>

Leventhal, H., Meyer, D., & Nerenz, D. (1980). The common-sense representation of illness danger. *The Common-Sense Representation of Illness Danger*, 17–30.

Leventhal, H., Phillips, L. A., & Burns, E. (2016). The Common-Sense Model of Self Regulation (CSM): A dynamic framework for understanding illness self-management. *Journal of Behavioral Medicine*, 39(6), 935–946. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9782-2>

Levine, J. D., & Gordon, N. C. (1984). Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*, 312(5996), 755–756. <https://doi.org/10.1038/312755a0>

Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet (London, England)*, 2(8091), 654–657. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92762-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92762-9)

Lidstone, S. C. C., & Stoessl, A. J. (2007). Understanding the placebo effect: Contributions from neuroimaging. *Molecular Imaging and Biology*, 9(4), 176–185. <https://doi.org/10.1007/s11307-007-0086-3>

Lipman, J. J., Miller, B. E., Mays, K. S., Miller, M. N., North, W. C., & Byrne, W. L. (1990). Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: Reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology*, 102(1), 112–116. <https://doi.org/10.1007/BF02245754>

Lovisi de Freitas, M. de F. R., & Dias, J. P. (2010). Teoria Social Cognitiva: Conceitos básicos. *Ciências & Cognição*, 15(3), 204–205.

Mahomed, N. N., Liang, M. H., Cook, E. F., Daltroy, L. H., Fortin, P. R., Fossel, A. H., & Katz, J. N. (2002). The importance of patient expectations in predicting functional outcomes after total joint arthroplasty. *The Journal of Rheumatology*, 29(6), 1273–1279.

Manai, M., van Middendorp, H., Veldhuijzen, D. S., Huizinga, T. W. J., & Evers, A. W. M. (2019). How to prevent, minimize, or extinguish nocebo effects in pain: A narrative review on mechanisms, predictors, and interventions. *Pain Reports*, 4(3), e699. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000699>

Marchant-Haycox, S., Liu, D., Nicholas, N., & Salmon, P. (1998). Patients' expectations of outcome of hysterectomy and alternative treatments for menstrual problems. *Journal of Behavioral Medicine*, 21(3), 283–297. <https://doi.org/10.1023/a:1018721117588>

Mercer Lindsay, N., Chen, C., Gilam, G., Mackey, S., & Scherrer, G. (2021). Brain circuits for pain and its treatment. *Science Translational Medicine*, 13(619), eabj7360. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7360>

Mhalla, A., de Andrade, D. C., Baudic, S., Perrot, S., & Bouhassira, D. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149(3), 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.009>

Miller, F. G., & Kaptchuk, T. J. (2008). The power of context: Reconceptualizing the placebo effect. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 101(5), 222–225. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2008.070466>

Moerman, D. (2003). Doctors and patients: The role of clinicians in the placebo effect. *Advances in Mind-Body Medicine*, 19(1), 14–22.

Moerman, D. E. (2002). The meaning response and the ethics of avoiding placebos. *Evaluation &*

the Health Professions, 25(4), 399–409. <https://doi.org/10.1177/0163278702238053>

Montgomery, G. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, 72(1–2), 107–113. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00016-x)

Morais, C. A., DeMonte, L. C., & Bartley, E. J. (2022). Regulatory Emotional Self-Efficacy Buffers the Effect of Heart Rate Variability on Functional Capacity in Older Adults With Chronic Low Back Pain. *Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)*, 3, 818408. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.818408>

Müller-Schrader, M., Heinzle, J., Müller, A., Lanz, C., Häussler, O., Sutter, M., Eggspühler, A., Mare, S., Toussaint, B., Pereira, I., Petzschnner, F. H., Wiech, K., Barth, J., Witt, C. M., Stephan, K. E., & Manjaly, Z.-M. (2023). Individual treatment expectations predict clinical outcome after lumbar injections against low back pain. *Pain*, 164(1), 132–141. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002674>

Mun, C. J., Thummala, K., Davis, M. C., Karoly, P., Tennen, H., & Zautra, A. J. (2017). Predictors and social consequences of daily pain expectancy among adults with chronic pain. *Pain*, 158(7), 1224–1233. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000903>

Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A. J., Hadji, P., Albert, U.-S., & Rief, W. (2016). Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(10), 1909–1915. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw266>

Norberg, M. M., Wetterneck, C. T., Sass, D. A., & Kanter, J. W. (2011). Development and psychometric evaluation of the Milwaukee Psychotherapy Expectations Questionnaire. *Journal of Clinical Psychology*, 67(6), 574–590. <https://doi.org/10.1002/jclp.20781>

Oliveira Júnior, J. O. de, & Ramos, J. V. C. (2019). Adherence to fibromyalgia treatment: Challenges and impact on the quality of life. *BrJP*, 2, 81–87. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190015>

Orhan, C., Van Looveren, E., Cagnie, B., Mukhtar, N. B., Lenoir, D., & Meeus, M. (2018). Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*, 21(6), 541–558.

Pacheco-López, G., Niemi, M.-B., Kou, W., Härting, M., Fandrey, J., & Schedlowski, M. (2005). Neural substrates for behaviorally conditioned immunosuppression in the rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(9), 2330–2337. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4230-04.2005>

Panitz, C., Endres, D., Buchholz, M., Khosrowtaj, Z., Sperl, M. F. J., Mueller, E. M., Schubö, A., Schütz, A. C., Teige-Mocigemba, S., & Piquart, M. (2021). A Revised Framework for the Investigation of Expectation Update Versus Maintenance in the Context of Expectation Violations: The ViolEx 2.0 Model. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.726432>

Paré, C., Thibault, P., Carriere, J. S., & Sullivan, M. J. L. (2023). Positive, but not negative, treatment outcome expectancies mediate the relation between depressive symptoms and treatment-related pain reduction. *Journal of Behavioral Medicine*, 46(3), 489–498. <https://doi.org/10.1007/s10865-022-00380-9>

Pecina, M., & Zubieta, J.-K. (2018). Expectancy Modulation of Opioid Neurotransmission.

International Review of Neurobiology, 138, 17–37. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.02.003>

Petersen, G. L., Finnerup, N. B., Grosen, K., Pilegaard, H. K., Tracey, I., Benedetti, F., Price, D. D., Jensen, T. S., & Vase, L. (2014). Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain*, 155(12), 2687–2698. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.036>

Petrie, K. J., & Weinman, J. (2012). Patients' perceptions of their illness: The dynamo of volition in health care. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 60–65. <https://doi.org/10.1177/0963721411429456>

Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia—Imaging a shared neuronal network. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5560), 1737–1740. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>

Pinquart, M., Endres, D., Teige-Mocigemba, S., Panitz, C., & Schütz, A. C. (2021). Why expectations do or do not change after expectation violation: A comparison of seven models. *Consciousness and Cognition*, 89, 103086. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2021.103086>

Pogatzki-Zahn, E., Schnabel, K., & Kaiser, U. (2019). Patient-reported outcome measures for acute and chronic pain: Current knowledge and future directions. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 32(5), 616–622. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000780>

Preston, F. G., Riley, D. R., Azmi, S., & Alam, U. (2023). Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 16, 1595–1612. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S370050>

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. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.001>

Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59, 565–590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>

Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, 83(2), 147–156. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00081-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00081-0)

Qureshi, A. G., Jha, S. K., Iskander, J., Avanthika, C., Jhaveri, S., Patel, V. H., Rasagna Potini, B., & Talha Azam, A. (2021). Diagnostic Challenges and Management of Fibromyalgia. *Cureus*, 13(10), e18692. <https://doi.org/10.7759/cureus.18692>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Rette, D., McDonald, E., Iosifescu, D. V., & Collins, K. A. (2019). Neural Predictors of the Antidepressant Placebo Response. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 12(4), 158. <https://doi.org/10.3390/ph12040158>

Rief, W., Glombiewski, J. A. (2016). Erwartungsfokussierte Psychotherapeutische Interventionen

(EFPI). *Verhaltenstherapie* 26 (1): 47–54. <https://doi.org/10.1159/000442374>

Robinson, M. E., Brown, J. L., George, S. Z., Edwards, P. S., Atchison, J. W., Hirsh, A. T., Waxenberg, L. B., Wittmer, V., & Fillingim, R. B. (2005). Multidimensional success criteria and expectations for treatment of chronic pain: The patient perspective. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 6(5), 336–345. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00059.x>

Rossettini, G., Campaci, F., Bialosky, J., Huysmans, E., Vase, L., & Carlino, E. (2023). The Biology of Placebo and Nocebo Effects on Experimental and Chronic Pain: State of the Art. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), 4113. <https://doi.org/10.3390/jcm12124113>

Rutherford, B. R., Wall, M. M., Glass, A., & Stewart, J. W. (2014). The role of patient expectancy in placebo and nocebo effects in antidepressant trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), 1040–1046. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08797>

Salvetti, M. de G., & Pimenta, C. A. de M. (2007). [Chronic pain and the belief in self-efficacy]. *Revista Da Escola De Enfermagem Da U S P*, 41(1), 135–140. <https://doi.org/10.1590/s0080-62342007000100018>

Santos, V. S. D. S. D., Zortea, M., Alves, R. L., Naziazeno, C. C. D. S., Saldanha, J. S., Carvalho, S. da C. R. de, Leite, A. J. da C., Torres, I. L. da S., Souza, A. de, Calvetti, P. Ü., Fregni, F., & Caumo, W. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 8(1), 12477. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>

Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, an etiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews. Rheumatology*, 16(11), 645–660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W., & Bingel, U. (2015). Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 697–730. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009423>

Schulte, D. (2008). Patients' outcome expectancies and their impression of suitability as predictors of treatment outcome. *Psychotherapy Research: Journal of the Society for Psychotherapy Research*, 18(4), 481–494. <https://doi.org/10.1080/10503300801932505>

Seah, T. H. S., Almahmoud, S., & Coifman, K. G. (2022). Feel to Heal: Negative Emotion Differentiation Promotes Medication Adherence in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Psychology*, 12, 687497. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.687497>

Shahin, W., Kennedy, G. A., & Stupans, I. (2019). The impact of personal and cultural beliefs on medication adherence of patients with chronic illnesses: A systematic review. *Patient Preference and Adherence*, 13, 1019–1035. <https://doi.org/10.2147/PPA.S212046>

Shan, L. L., Telianidis, S., Qureshi, M. I., Westcott, M. J., Tew, M., Choong, P. F., & Davies, A. H. (2022). A Review of Illness Perceptions in Chronic Limb-Threatening Ischemia: Current Knowledge Gaps and a Framework for Future Studies. *Annals of Vascular Surgery*, 87, 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.07.024>

Stewart-Williams, S. (2004). The placebo puzzle: Putting together the pieces. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 23(2), 198–206. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.23.2.198>

Straube, S., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2010). Pregabalin in fibromyalgia: Meta-

analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford, England)*, 49(4), 706–715. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep432>

Vase, L., Riley, 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. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00205-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00205-1)

von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Albert, U.-S., Rief, W., & Nestoriuc, Y. (2013). Optimizing expectations to prevent side effects and enhance quality of life in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 13, 426. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-426>

Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1989). Conditioned response models of placebo phenomena: Further support. *Pain*, 38(1), 109–116. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90080-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90080-8)

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. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90057-K](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90057-K)

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn S. M., Rose, R. M., & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>

Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J.-K. (2007). Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11056–11061. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702413104>

Winfried Rief e Julia Anna Glombiewski. ([s.d.]). *Expectation-Focused Psychological Interventions (EFPI)*. Recuperado 19 de outubro de 2023, de https://www.researchgate.net/publication/289601147_Expectation_Focused_Psychological_Interventions_EFPI

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>

Xin, M., Chan, V. W. Y., Kong, A. P. S., Lau, J. T. F., Cameron, L. D., Mak, W. W. S., & Mo, P. K. H. (2023). Using the common-sense model to explicate the role of illness representation in self-care behaviours and anxiety symptoms among patients with Type 2 diabetes. *Patient Education and Counseling*, 107, 107581. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2022.107581>

Younger, J., Gandhi, V., Hubbard, E., & Mackey, S. (2012). Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): A tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clinical Trials (London, England)*, 9(6), 767–776. <https://doi.org/10.1177/1740774512465064>

Zortea, M., Ramalho, L., Alves, R. L., Alves, C. F. da S., Braulio, G., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1218. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>

Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., Nichols, T. E., & Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid

receptors. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7754–7762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005>

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento e avaliação do Índice BITEC representam um avanço significativo no campo da gestão da dor crônica e no entendimento das expectativas de tratamento dos pacientes. Este índice é uma ferramenta valiosa que pode ser usada para avaliar e compreender as expectativas de tratamento em pacientes com dor crônica, o que é essencial para melhorar os resultados clínicos e a tomada de decisão em intervenções terapêuticas. A validade do conteúdo do Índice BITEC foi estabelecida por meio de um processo rigoroso que assegurou uma cobertura abrangente das diferentes dimensões das expectativas de tratamento. Esse processo envolveu a avaliação de especialistas e a consideração de critérios como relevância, representatividade e qualidade técnica dos itens. Além disso, a compreensibilidade dos itens foi cuidadosamente avaliada, garantindo que os pacientes pudessem entender facilmente as perguntas, minimizando assim o risco de interpretações equivocadas. Enquanto a validade do critério do Índice BITEC foi confirmada por meio da avaliação da capacidade do índice em diferenciar pacientes com expectativas baixas e elevadas de tratamento. Isso demonstrou que o índice é capaz de identificar indivíduos suscetíveis ao efeito placebo, o que tem implicações importantes na personalização dos tratamentos para pacientes com dor crônica. Além disso, o Índice BITEC fornece insights valiosos sobre a complexa relação entre a gravidade da dor, a catastrofização da dor e as expectativas de tratamento. Essa compreensão aprofundada permite que os profissionais de saúde adaptem suas abordagens terapêuticas de acordo com as necessidades individuais dos pacientes, considerando fatores psicológicos e contextuais que influenciam essa relação. Por fim, o Índice BITEC não apenas oferece uma ferramenta sensível e eficaz para avaliar as expectativas de tratamento, mas também destaca a importância de abordar essas expectativas de maneira mais personalizada na prática clínica. A gestão adequada das expectativas dos pacientes pode melhorar os resultados do tratamento, otimizar a eficácia das intervenções e reduzir o risco de adesão inadequada ao tratamento. Em resumo, o Índice BITEC representa um avanço significativo no campo da gestão da dor crônica, fornecendo uma ferramenta valiosa que pode ser utilizada para avaliar e compreender as expectativas de tratamento dos pacientes. Com uma base sólida de validação, o índice tem o potencial de melhorar a qualidade do atendimento clínico e a eficácia dos tratamentos,

oferecendo esperança para aqueles que sofrem de dor crônica e outras condições de saúde complexas.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir das descobertas e avanços apresentados neste estudo sobre o Índice BITEC e a avaliação das expectativas de tratamento em pacientes com dor crônica, há várias perspectivas para pesquisas e práticas clínicas futuras. Uma dessas perspectivas, envolve a adaptação do Índice BITEC para avaliar as expectativas de tratamento em uma variedade de comorbidades e condições médicas, além da dor crônica. Isso permitiria aos profissionais de saúde obter uma compreensão mais abrangente das expectativas dos pacientes em diferentes contextos clínicos. Além disso, a utilização do aplicativo BITEC representa uma inovação importante, uma vez que pode fornecer dados em tempo real sobre as expectativas dos pacientes. Essa abordagem pode auxiliar os profissionais de saúde na personalização dos tratamentos e no acompanhamento do progresso do paciente. No âmbito da educação, o BITEC pode desempenhar um papel significativo, auxiliando os profissionais de saúde a lidar de forma mais eficaz com as expectativas dos pacientes. Além disso, pode facilitar a comunicação, a gestão de expectativas e a adaptação de tratamentos com base nas expectativas individuais dos pacientes. Isso pode levar ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas, considerando fatores como a intensidade da dor, a catastrofização da dor e a história de tratamento. Essas intervenções têm o potencial de otimizar os resultados do tratamento e, por conseguinte, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo das expectativas e seu impacto nos resultados do tratamento pode levar ao desenvolvimento de estratégias mais eficazes no controle da dor e na redução de efeitos adversos. Em resumo, o estudo do Índice BITEC e das expectativas de tratamento em pacientes com dor crônica proporciona uma base sólida para pesquisas e práticas clínicas futuras. Essas perspectivas futuras têm o potencial de melhorar o atendimento ao paciente, otimizar os resultados do tratamento e aprofundar a compreensão das complexas interações entre as expectativas e o manejo de condições médicas crônicas.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 2021-0062 e CAAE 43834721.9.0000.5327

Título do Projeto: Desenvolvimento e Validação da Escala de Expectativa no Tratamento da Dor Crônica

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é validar a Escala de Expectativa no Tratamento da Dor Crônica. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório da Dor e Cuidados Paliativos, na zona 18, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá responder a 20 afirmações sobre a sua expectativa e comportamento em relação ao tratamento da crônica. A subescala contém 4 perguntas avaliadas como experiências de atendimentos que você contém. Para responder a esta escala estima-se um tempo aproximado de 20 minutos. Informo que esta ligação não será gravada.

Não são riscos pela sua participação na pesquisa. Porém, podem ocorrer desconfortos possíveis. Ex.: haver necessidade desconforto pelo tempo de resposta ao questionário ou pelo conteúdo das perguntas, que envolve aspectos de sua intimidade.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são de forma indiretas, pois neste caso, a sua participação pode contribuir para o aumento do conhecimento sobre este assunto estudado e, se aplicável, pode beneficiários futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou danos, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar de você entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Wolnei Caumo pelo telefone 3359-8083 (6º andar do HCPA, Laboratório de Dor e Neuromodulação - sala 603 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre / RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo. Quando aplicado presencialmente o termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____