

## A fluidez do conceito de fármaco: do ensaio clínico à relação médico-paciente

Caio Maximino<sup>1</sup>

Doutor em Neurociências e Biologia Celular (UFPA), Professor Adjunto/Faculdade de Psicologia Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará

<http://orcid.org/0000-0002-3261-9196>

[cmaximino@unifesspa.edu.br](mailto:cmaximino@unifesspa.edu.br)

### 1. Introdução

Na vida cotidiana, os conceitos de “droga”, “medicamento”, e “fármaco” – muitas vezes utilizados como intercambiáveis na farmacologia – se nublam com outros conceitos. Por exemplo, a diferença entre uma substância como o metilfenidato, utilizado para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, e da cocaína, consumida principalmente como droga de abuso, não está em seu mecanismo de ação – ambas inibem o transporte de dopamina no sistema nervoso central e outros órgãos –, mas em seus usos sociais. Se os livros-texto apontam para um conceito relativamente fixo dessas substâncias, tratada principalmente a partir de suas propriedades farmacodinâmicas (p. ex., mecanismo de ação em nível molecular) e químicas (p. ex., farmacóforos presentes em uma determinada molécula), ao olharmos para o contexto social de seu uso percebe-se que não é tão trivial definir o que é uma droga, e em que um fármaco se difere de uma droga recreativa, por exemplo.

---

1 Professor colaborador do Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento da Universidade Federal do Pará; Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal; Professor permanente do Mestrado Profissional em Saúde da Família (PROFSAÚDE).

As histórias da farmacologia que são contadas nos livros-texto também ajudam a apontar a confusão (Bittencourt, Caponi & Maluf, 2013). Hollinger (2003) define “droga” como “uma substância química que pode alterar ou influenciar a responsividade de um sistema biológico” (Hollinger, 2003, p. 5). Apesar de se tratar de uma definição ampla – deveríamos entender uma toxina como uma droga? Ou um produto do próprio metabolismo? Ou um nutriente? –, o autor rapidamente a restringe ao tratar dos mecanismos de ação: “A ação de uma droga é mediada por processos do corpo que ocorrem naturalmente. Uma droga pode mimetizar, facilitar, ou antagonizar um fenômeno de ocorrência natural” (Hollinger, 2003, p. 5). Nas “Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman” (Brunton, Hilal-Danda & Knollmann, 2018)<sup>2</sup>, o mais clássico livro-texto de farmacologia, afirma-se que

O objeto da farmacologia é amplo e compreende o conhecimento da origem das propriedades físicas e químicas, composição, ações fisiológicas, absorção, destino, excreção e usos terapêuticos dos fármacos. O fármaco pode ser definido, grosseiramente, como qualquer substância química que afeta o protoplasma vivo, sendo poucas substâncias excluídas por esta definição (Brunton, Hilal-Danda & Knollmann, 2018, p. 3).

Ritter et al. (2020), em um dos mais influentes livros-texto da área, definem “droga” como “uma substância química de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou ingrediente dietário essencial, que, quando administrada a um organismo vivo, produz um efeito biológico” (Ritter et al., 2020, p. 1). Diferenciam droga e medicamento, esse último sendo definido como “uma preparação química que, usualmente, mas não necessariamente, contém uma ou mais drogas, [e é] administrada com a intenção de produzir um efeito terapêutico” (Ritter et al., 2020, p. 1).

Assim, existem *drogas* que não são *medicamentos* porque são ferramentas de pesquisa, não sendo utilizadas para propósitos terapêuticos, ou porque são toxinas. Da mesma maneira, existem práticas culturais que podem produzir efeitos terapêuticos – rezas, repouso, exorcismo –, mas que não são objetificados, materializados, ou mercantilizados

---

2 É importante notar, como apontam Bittencourt, Caponi e Maluf (2013), que esse livro-texto passou por uma enorme redução nos aspectos definicionais, de maneira que a primeira edição, de 1941, apresenta uma discussão mais ampla e extensa sobre o objeto de estudo da farmacologia (inclusive a citação apresentada não se modifica da edição de 1941 até a edição de 2018), bem como dos aspectos históricos – que desaparecem nas últimas edições: “A ‘não presença’ nas últimas edições dos aspectos históricos referentes à descoberta dos medicamentos, assim como a exclusão de aspectos sociais e econômicos que envolvem o desenvolvimento da farmacologia e dos medicamentos, pode estar refletindo a interferência de fatores externos à própria farmacologia, como, por exemplo, a crescente influência da indústria farmacêutica, ainda que essa relação não apareça explicitamente na análise do livro-texto” (Bittencourt, Caponi & Maluf, 2013, p. 515).

como os medicamentos o são (Whyte, van der Geest & Hardon, 2002). “farmacogênese” (Marras, 2008), parte de um “pipeline” de desenvolvimento com etapas de pesquisa pré-clínica e clínica, quanto de um processo em que actantes como especialistas de marketing e representantes comerciais criam um cenário de interação nos quais médicos construirão sua cultura de uso (Akrich, 1996a), e mesmo na dinâmica interpessoal médico-paciente, que produz significados simbólico e emocionais que são integrais à própria eficácia clínica (Dagognet, 2012).

As definições dos livros-texto apontam “objetos saturados de sentido” (Desclaux & Lévy, 2003, p. 5) que revelam algumas características fundamentais sobre os medicamentos, e que coincidem, em grande parte, com as características elencadas por Whyte, van der Geest e Hardon (2002):

1. Os medicamentos são substâncias, e portanto possuem *materialidade*.
2. As substâncias médicas têm a capacidade de transformar corpos; a *eficácia assumida* dessas substâncias é uma propriedade definidora destas como medicamentos.
3. As capacidades transformativas dos medicamentos podem ser colocadas a serviço de diferentes propósitos; os medicamentos prototípicos são feitos para curar, mas a capacidade transformativa do medicamento também pode ser usada para causar dano.
4. Os medicamentos podem ser *simultaneamente* benéficos e nocivos – uma ambiguidade traduzida pelo termo grego *pharmakon*.
5. Os medicamentos são usados *intencionalmente* para produzir um efeito em algum *corpo*. Além disso, podem produzir outros efeitos que não são mediados pelo mecanismo de ação descrito pela farmacologia: “eles mudam mentes e situações e modos de entendimento” (Whyte, van der Geest & Hardon, 2002, p. 6).

Todas essas características revelam uma certa *instabilidade* dos conceitos de *medicamento* e de *droga*, e as tentativas de estabilização de uma determinada substância em um *medicamento* a partir da apresentação das evidências de sua eficácia clínica e da elucidação de seus mecanismos de ação (Akrich, 1996a, 1996b). A materialização do fármaco em medicamento resulta da estabilização provisória dessas interações, criando um “cenário de interação oferecido ao usuário, com base no qual ele construirá seus próprios usos” (Akrich, 1996a, p. 135).

Como veremos à frente, não se trata aqui de assumir os procedimentos da pesquisa pré-clínica e clínica como formas de “desvelar uma verdade” subjacente a um efeito terapêutico, mas de entender como esses procedimentos estabelecem demarcações de uso – entre drogas lícitas e ilícitas, entre terapêuticas de escolha e “práticas alternativas”, e no campo nebuloso que separa os medicamentos de nutracêuticos ou do uso “cosmético” (Caetano, 2023; Dagognet, 2012; Hardon, Sanabria & Rose, 2023; Vargas, 2008). A “vida social” da materialização da molécula em medicamento (o que chamarei de “farmacogênese”, seguindo Marras, 2008) implica não somente os procedimentos utilizados pelos cientistas e laboratórios para a determinação da eficácia clínica, mas também uma rede de interações que envolve especialistas do marketing, os representantes comerciais que visitam consultórios médicos, a interação médico-paciente, e a produção de outros meios materiais (p. ex., receitas e atestados) (Akrich, 1996a, 1996b; Araújo, 2013; Gaudillière, 2007; van der Geest, Whyte & Hardon, 1996).

Assim, se é verdade que “o próprio remédio manifesta e revela um materialismo descontínuo e contrastado, disso decorrendo o fracasso dos conceitos demasiado fechados e demasiado estáveis” (Dagognet, 2012, p. 15), talvez não seja tanto uma questão de entender as drogas como a partir somente das concepções da farmacologia, mas também como “categoria complexa e polissêmica que recobre e reúne, por vezes de modo marcadamente ambíguo, como também isola e separa, tantas vezes de modo instável, matérias moleculares as mais variadas” (Vargas, 2008, p. 41). Os fármacos, drogas, medicamento<sup>43s</sup>, e as pessoas que as consomem formam complexos que *co-produzem* (produzem junto) efeitos em situações particulares (Duff, 2014). Como objetos sócio-técnicos, as drogas são distinguidas conforme seus usos, mas não comportam diferenças intrínsecas, mas “sempre e somente diferenças relacionais” (Vargas, 2008, p. 41). Como são tomadas principalmente pelo seu uso (o aspecto *técnico*), e como a partilha desse uso é dada socialmente, as drogas podem ser entendidas de maneira semelhante às ferramentas: “tais objetos sócio-técnicos permanecem integralmente indeterminados até que sejam reportados aos agenciamentos que os constituem enquanto tais” (Vargas, 2008, p. 41).

O fato dos medicamentos e drogas serem *substâncias* implica em uma materialidade, o que faz com que possam ser trocadas entre atores sociais, materializarem significados, e se moverem entre contextos de significado (Whyte, van der Geest & Hardon, 2002). São também mercadorias com significado econômico, e recursos com valores políticos (Martinez-Hernaez, 2016). Uma contribuição importante para essa concepção pode vir da antropologia ecológica dos materiais (Ingold, 2012, 2015). Ingold parte da psicologia ecológica de James Gibson (2014) para argumentar que uma análise das coisas materiais

implica em se concentrar não na matéria em si, mas nas substâncias e meios, e nas superfícies entre estas propriedades. Substâncias, meios, e superfícies são os componentes básicos do ambiente: “Enquanto o mundo físico *existe* em si e por si, o meio ambiente é um mundo que continuamente *se desdobra* em relação aos seres que sobrevivem aí. Sua realidade não é *de* objetos materiais, mas *para* seus habitantes” (Ingold, 2015, p. 65). Assim, da mesma forma como o ambiente *se desdobra*, os materiais que o compõe não *existem*, mas ocorrem. Dito de outra forma, “no mundo fenomenal, todo material é um *devir*” (Ingold, 2012, p. 435).

Nesse artigo, exploro algumas das perspectivas encontradas nas ciências sociais em relação aos medicamentos, com foco especial na filosofia da psicofarmacologia, na sociologia da técnica, e na antropologia da medicina. Espero, com isso, demonstrar a necessidade de perceber o *contexto* e a *história* como definidores de características como eficácia clínica e efeito farmacológico. Busco entender como o processo de concepção de um objeto (no caso, um fármaco) e os impactos desse objeto se entrelaçam, a partir dos agentes aos quais se destina, o ambiente no qual está inserido, quais são as capacidades (p. ex., eficácia), e quais as relações que esses agentes estabelecem entre si e com os fármacos. Se entender como uma droga – fármaco ou droga recreativa – se coloca como material é entender sua historicidade e “as articulações, desarticulações, e rearticulações da matéria-*pharma*” (Hardon, Sanabria & Rose, 2023, p. 265), esse artigo coloca a seguinte pergunta: quais são os processos pelos quais certos procedimentos tecno-científicos, como a pesquisa pré-clínica e o ensaio clínico, bem como atores externos à academia e a indústria, como médicos e pacientes, *adicionam informação* a uma molécula de maneira a transformá-la em um fármaco? Dito de outra maneira, como procedimentos tecno-científicos e relacionais produzem a farmacogênese?

O percurso que esse artigo percorrerá para buscar uma resposta a essa pergunta, se inicia, na Seção 2, com a apresentação de como os processos pelos quais a pesquisa pré-clínica e clínica criam o construto de “eficácia clínica”, especialmente a partir das articulações do dispositivo do ensaio clínico. A partir dos campos já invocados da filosofia da psicofarmacologia, da sociologia da técnica, e da antropologia da medicina, apresento a forma pela qual esse construto “estabiliza” a molécula em medicamento. Nas Seções 3 e 4, introduzo problemas para o construto de “eficácia clínica”; primeiro, apresentando (Seção 3) as disputas internas na filosofia da medicina sobre a relação entre eficácia e mecanismo, sugerindo que essas disputas revelam aspectos importantes do “dispositivo ensaio clínico” e de como esse é apropriado por diferentes actantes. Na Seção 4, abordo a problemática da definição negativa de eficácia através do placebo, com base nas pesquisas neurobiológicas sobre o placebo, bem como na antropologia dos medicamentos. Na Seção

5, concludo expondo como a relação médico-paciente é fundamental para a manutenção da eficácia e da eficiência, adicionando mais um elemento relacional para o fármaco.

## 2. A eficácia clínica e a estabilização da matéria farmacológica em medicamento

Procuraremos, nessa seção, entender um pouco melhor o que se entende por *medicamento*, e como uma determinada substância química pode ganhar *status* de medicamento – poderíamos dizer, como uma determinada substância química de sentido fluido passa a ser entendida como medicamento. Para isso, é fundamental entender como “os medicamentos fazem parte de uma relação intercultural: originados em uma cultura biomédica que os saturou de significado, eles são interpretados ou reinterpretados em várias culturas locais ou subculturas populares e profissionais” (Desclaux & Lévy, 2003, p. 12). Essa “saturação de significado” pode ser entendida a partir da concepção de Andrew Barry (2005) das drogas como “materiais informados”. Através de um estudo de caso sobre o desenvolvimento de fármacos na empresa ArQule, Barry (2005) mobiliza conceitos provenientes da epistemologia de Alfred North Whitehead (1994, 2010). Whitehead concebia a matéria como composta de elementos cujas identidades não são distintas nem invariantes; a química, Whitehead argumenta, é uma ciência das associações ou das relações, e uma molécula deve ser considerada uma entidade histórica e não uma entidade (puramente) física: “a molécula se encontra realmente no evento, no mesmo sentido em que o sorriso se encontra no semblante do gato” (Whitehead, 1994, p. 201). Assim, a identidade e as propriedades dos átomos e moléculas – incluindo aqui as moléculas que poderão ser eventualmente consideradas fármacos (moléculas de droga potencial) – são transformadas através de suas associações em constante mudança. Como apontam Bensaude-Vincent e Stengers (1996), a molécula que é isolada e purificada em laboratório não terá as mesmas propriedades em campo, nas ruas da cidade, ou em um corpo. Portanto, para o farmacologista, o desafio é o de multiplicar as relações entre diferentes “formas de existência” de uma molécula dentro e fora do laboratório (Hardon, Sanabria & Rose, 2023; Latour, 2001):

A partir deste campo o químico tira as moléculas ativas, que ele isola, purifica e copia, e modifica à vontade. Mas é também “no campo - no corpo enfermo” - que os remédios projetados em laboratório devem funcionar. A humanidade delega substâncias químicas ativas para atuar não no espaço asséptico de um laboratório, mas em um labirinto vivo cuja topologia varia no tempo, onde as causas parciais e circunstanciais estão tão entrelaçadas que escapam a qualquer inteligibilidade *a priori* (Bensaude-Vincent & Stengers, 1996, p. 253).

As autoras colocam o problema das relações entre o “espaço asséptico do laboratório” e do “labirinto vivo” do corpo como um problema *ontológico* – não somente porque as moléculas são transformadas pelos processos farmacocinéticos do corpo, mas também porque o espaço entre o laboratório e o corpo é igualmente econômico, regulatório, e jurídico (Barry, 2005). Assim, a definição do que é uma droga se encontra no processo de “farmacogênese” (Marras, 2008), ou seja, da experiência de transformar uma molécula e estabilizá-la em medicamento. Não se trata aqui de “tomar como dado” a afirmação de que uma molécula produz, por si só, um efeito, mas de entender esse efeito a partir das *relações* que a molécula, como actante, produz com outros actantes. Assim as moléculas “existem em um ambiente informacional e material, e ainda assim esse ambiente não pode [...] simplesmente ser considerado como externo ao objeto. Um ambiente de entidades informacionais e materiais *penetra* na constituição de uma entidade como uma molécula” (Barry, 2005, p. 58–59). A indústria farmacêutica, nesse sentido, não produz moléculas puras – estruturas de carbono, hidrogênio, oxigênio, e outros elementos – que estão isoladas de seus ambientes; elas produzem “moléculas informadas” (Barry, 2005); as moléculas produzidas pela indústria apresentam diferentes graus de pureza química, mas também apresentam “melhorias” e “enriquecimentos” a partir das práticas de laboratório. Seu ambiente informacional inclui dados sobre potência, metabolismo, e toxicidade, bem como informações sobre propriedade intelectual, marketing, e a figura do representante farmacêutico (Araújo, 2013; Barry, 2005; Hardon, Sanabria & Rose, 2023; Marras, 2008).

Esse processo se inicia a partir da construção do “pipeline” de desenvolvimento de fármacos a partir da pesquisa pré-clínica e clínica. Um medicamento pode iniciar sua biografia a partir de estudos *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais (Singh & Seed, 2021). No campo da psicofarmacologia, a maioria das moléculas ainda passa pelo processo de farmacogênese a partir de um modelo animal (Maximino, Arndt & van der Staay, 2019). Esse tipo de experimento envolve a administração de um fármaco em um contexto em que um animal foi modificado para apresentar características fisiopatológicas e etiológicas semelhantes ao alvo humano (uma população de pacientes apresentando um determinado transtorno) (Belzung & Lemoine, 2011; Maximino, Arndt & van der Staay, 2019; Maximino & van der Staay, 2019). Os resultados costumam ser interpretados como evidência do potencial daquela molécula em produzir efeitos clinicamente significativos, que serão estudados depois.

Mesmo essa noção é uma apresentação simplificada. Por exemplo, os experimentos realizados em animais no campo da psicopatologia experimental podem ser divididos em *ensaios de triagem*, no qual procura-se uma molécula que é capaz de alterar um determinado processo comportamental, normalmente com base em uma neuroquímica

comum (p. ex., na capacidade de agir como um inibidor seletivo de recaptação de serotonina no caso de ensaios comumente utilizados para triar potencial antidepressivo); *bioensaios comportamentais*, no qual procura-se entender as bases neurais de um comportamento normal; e *simulações*, nos quais tenta-se simular um processo patológico em termos de fisiopatologia e etiologia (Maximino, Arndt & van der Staay, 2019; Maximino & van der Staay, 2019). Assim, diferentes tipos de modelos animais apresentam diferentes propriedades epistêmicas (i.e., são utilizados para conhecer aspectos biológicos e comportamentais diferentes), semânticas (i.e., “representam” processos diferentes), e comunidades pragmáticas (i.e., são utilizados por grupos diferentes de pesquisadores) (Maximino & van der Staay, 2019). Paul Willner (1991) argumentou pela primeira vez que os ensaios de triagem são de maior interesse para a indústria farmacêutica, mas é possível que buscar drogas nesses ensaios e não em simulações possa ser um importante entrave nesse processo (Belzung, 2014; Garner, 2014; Stewart et al., 2015). Na maioria dos casos, “há um conjunto de práticas que realizam a passagem do ‘animal naturalístico’ [...] para o ‘animal analítico’” (Souza, 2013, p. 257), cujos órgãos, tecidos, e comportamento são convertidos em dados. Esse é também um procedimento de purificação, no qual os animais são componentes em dispositivos experimentais complexos (Souza, 2013).

Nicole Nelson (2012) argumenta que esses diferentes processos epistêmicos representam “andaimes epistêmicos” (*epistemic scaffolds*) utilizados por diferentes cientistas, farmacologistas, e pela indústria farmacêutica para criar e contestar afirmações sobre modelos animais. Um “andaime epistêmico” é de natureza instável, temporária e flexível, utilizado para construir afirmações cada vez mais epistemologicamente arriscadas, e para reconfigurar as evidências que apoiam um determinado modelo ao incluir ou excluir fatos e afirmações particulares. Podemos utilizar esse conceito para mostrar ainda como esses andaimes epistêmicos podem ser usados para apoiar afirmações mecanísticas acerca da eficácia de uma determinada droga; como veremos à frente, alguns autores afirmam que a evidência de eficácia clínica de um medicamento não depende somente de seu sucesso em um ensaio “contra-placebo”, mas também de que essas evidências devem ser baseadas em dados sobre mecanismo de ação do fármaco e sua relação com a fisiopatologia da doença (Stegenga, 2015, 2022).

Importa também entender como as práticas de laboratório, nos ensaios pré-clínicos, servem para estabelecer noções de “controle”, a partir de

[...] práticas de evitação e de descontaminação, que sempre devem ser rigorosamente observadas para que a estabilização dos agentes ambientais [...] [possam] fornecer condições para que os agentes 'de interesse' (forma ou figura) se destaquem como figura idiossincrática e diferenciada daquele fundo homogêneo e controlado (Marras, 2013, p. 13).

Essas práticas de laboratório têm como função estabelecer fronteiras e purificações relativamente definidas entre o mundo do laboratório e o mundo fora do laboratório – ao qual, efetivamente, os resultados dos experimentos pré-clínicos se dirigem. Esses procedimentos de purificação assinalam também acidentes e imprevistos que podem dificultar a estabilização, e portanto serem alvo de práticas de evitação, mas que também podem ser produtivos, gerando novas hipóteses e caminhos de pesquisa (Carvalho, 2016). O “andaime epistêmico” sugerido por Nelson (2012), pois, tem como objetivo não somente permitir a passagem da etapa pré-clínica para os ensaios clínicos, mas também na produção de evidências de mecanismo de ação, construindo “ritos de passagem entre os recintos” (Marras, 2013, p. 14) que permitem que o dado do ensaio clínico ganhe agência autônoma. Novamente, para que essa relação se estabeleça, é preciso demonstrar a eficácia da substância em produzir um efeito sobre um organismo outro-que-humano em condições de amplo controle laboratorial, purificando o bioensaio ou o modelo de seus “contaminantes”, para que o fenômeno da eficácia possa se destacar.

Uma vez que um ensaio pré-clínico tenha sido “positivo”, é possível que a molécula testada seja transferida para etapas posteriores que envolvem os chamados “ensaios clínicos”. Após o desastre teratológico da talidomida na década de 1960, as agências regulatórias do mundo todo passaram a exigir provas tanto da segurança quanto da eficácia de uma substância antes que essa pudesse ser admitida no mercado farmacêutico (Gaudillière, 2007). A segurança, em tese, seria garantida pela inclusão de amostras suficientemente grandes para a demonstração de uma frequência pequena de eventos adversos graves; por sua vez, amostras suficientemente grandes também permitem poder estatístico suficiente para uma análise que permita a comparação entre os grupos tratados com placebo e com a substância ativa (Gaudillière, 2007). A pesquisa clínica contemporânea é comumente classificada por estágios (Hammond et al., 2015): ensaios de Fase I costumam testar a segurança das drogas, normalmente contando com participantes saudáveis; ensaios de Fase II e III são usados para estimar a eficácia da droga e seus mecanismos de ação em determinados grupos de pacientes; e ensaios de Fase IV são utilizados para testar o poder de generalização da terapêutica testada.

Marras (2008) aponta que, após a pesquisa clínica, uma substância passa a ser entendida como medicamento a partir da análise de sua *eficácia* em termos clínicos, comparada principalmente em teste *contra-placebo*. Via de regra, a introdução do placebo se dá a partir da Fase 3. O “padrão-ouro” da pesquisa clínica, atualmente, é o *ensaio clínico randomizado*, em que pacientes são distribuídos aleatoriamente (e, nos melhores estudos, sem que nem pacientes, nem equipe médica, nem pesquisadores saibam quem faz parte de qual grupo) em um grupo que recebe o medicamento, e um grupo que recebe o placebo. Assim, o controle emerge de uma dupla preocupação com as práticas de purificação dos (e envolvimento com) os aspectos do mundo exterior ao experimento, uma vez que os pesquisadores aspiram tanto à relevância quanto ao rigor (Will, 2007): a partir do “duplo cego”, “alcançar-se-ia melhor a verdade do produto utilizado e se isolaria mais seguramente o componente psíquico que deturpa os resultados” (Dagognet, 2012, p. 28). Entretanto, existem diferentes fatores que determinam as respostas placebo, suas relações com o efeito placebo, e suas relações com a eficácia clínica (Blease, 2018), o que faz com que “a prova subtrativa que o uso do placebo autoriza peca essencialmente por sua ingenuidade, por seu infeliz substancialismo” (Dagognet, 2012, p. 29):

Quando observamos o segundo uso distinto – os placebos na prática clínica e na pesquisa básica –, os cientistas aderem ao pressuposto metafísico de que os efeitos placebo constituem “um evento psicobiológico genuíno”, e que a pesquisa empírica sobre o efeito placebo tem como objetivo identificar os mecanismos que dão origem a esses efeitos [...]. Outros pressupostos tacitamente assumidos – comumente articulados explicitamente [pelo segundo campo] – incluem a afirmação de que os placebos como tratamento de engodo (quando usados em contextos clínicos ou experimentais) não são necessários (ou sequer suficientes) para eliciar o próprio efeito placebo (Blease, 2018, p. 420–421).

Essas crenças implícitas ou explícitas levam a uma distinção mais nuançada entre “respostas placebo” e “efeitos placebo” (Blease, 2018): o placebo *como resposta* é considerado como todas as respostas que podem ser medidas após a administração de um placebo, incluindo remissão espontânea (a diminuição espontânea de uma doença ou sintoma com o passar do tempo, sem intervenção formal), regressão à média (o fato de que, em uma série grande de eventos aleatórios, existe alta probabilidade de um fenômeno, como um sintoma, diminuir de intensidade em uma segunda medição quando seu valor é extremo na primeira medição), efeito Hawthorne (em que as pessoas se comportam de maneira diferente porque sabem que estão sendo observadas, diminuindo a intensidade de um sintoma pelo simples fato de participarem de um estudo), e viés de

relato entre participantes (quando o resultado relatado na pesquisa é selecionado com base na direção ou magnitude do efeito entre as múltiplas estimativas calculadas pelos autores). Assim, as respostas placebo podem ou não envolver um efeito psicobiológico real (= efeito placebo): “Nessas condições, torna-se delicado distinguir, no conjunto de um êxito e de uma cura, o imaterial e o estritamente biológico, os fatores antropológicos e os fatores farmacodinâmicos” (Dagognet, 2012, p. 25).

O efeito placebo, que *pode* ser parte da resposta placebo observada nos ensaios clínicos, é um fenômeno psicobiológico bastante complexo, envolvendo não somente expectativas (conscientes), a antecipação de respostas automáticas, subjetivas, e comportamentais a pistas situacionais particulares, e condicionamento do tipo clássico, mas principalmente uma *construção de significados* que se dá no nível de uma sensibilidade corporificada (Thompson, Ritenbaugh & Nichter, 2009). Essas sensibilidades corporificadas formam “ressonâncias corpo/mente/emoções” (Thompson, Ritenbaugh & Nichter, 2009), que se traduzem (mas não se limitam) a efeitos psicobiológicos bem reais que subjazem o efeito placebo, e que parecem ser específicos para o tipo de efeito observado (Benedetti, 2005). Por exemplo, quando o placebo gera uma expectativa de analgesia – como em um ensaio clínico randomizado de um analgésico –, sua administração induz a ativação do sistema opioide no córtex pré-frontal dorsolateral, no córtex cingulado anterior, no núcleo acumbente, e na ínsula (Benedetti, 2005). Essas regiões também estão envolvidas na analgesia mediada pelo sistema opioide (Butler & Finn, 2009). Esse sistema opioide antinociceptivo ativado por placebo é contrabalançado por um sistema pró-nociceptivo (que induz dor), mediado por um peptídeo chamado colecistocinina (CCK) (Watkins et al., 1985). O tratamento com a naloxona, um antagonista de receptores  $\mu$ -opioides, bloqueia a analgesia placebo, enquanto o tratamento com a proglumida, um antagonista de receptores de CCK, a potencializa (Benedetti, 1996; Sauro & Greenberg, 2005).

O papel fundamental das sensibilidades corporificadas na produção dos efeitos e respostas placebo aponta para o grau em que toda relação terapêutica gera sua cota de placebo (Caspi & Bootzin, 2002). Os próprios livros-texto de farmacologia costumam reconhecer o quanto as terapêuticas “pré-farmacológicas” – os rituais, as ervas, o conhecimento tradicional – representam esse fenômeno antropológico, sem no entanto estender essa noção para a própria eficácia clínica das drogas modernas (Dagognet, 2012). Entretanto, a análise de ensaios clínicos que “falharam” (i.e., não obtiveram efeitos maiores do que o placebo) indicam que a própria participação no ensaio clínico pode ter efeitos terapêuticos (Kirsch et al., 2008; Lakoff, 2007).

### 3. Eficácia clínica, mecanismo e o dispositivo do ensaio clínico

Stegenga (2022) aponta como existem duas visões conflitantes em relação a quais princípios locais da inferência devem ser utilizados para avaliar a evidência da eficácia de um fármaco: a ideia de que essas inferências devem se basear somente em dados de estudos populacionais (comumente a partir de evidências estatísticas obtidas a partir de ensaios clínicos randomizados); e a ideia de que essas inferências devem ser baseadas, em parte, em evidências mecanicistas. A primeira visão é consistente com a concepção de Marras (2008). A concepção mecanicista, por outro lado, aponta para a necessidade de *evidências de mecanismo*, entendidas como evidências de mecanismos causais que liguem ou mediem dois eventos, ou de mecanismos que possam modular de alguma forma a relação causal entre dois eventos (Claveau, 2012; Illari, 2011; Russo & Williamson, 2007). Se a evidência estatística sugere que um dado fármaco elimina os sintomas de uma certa doença ou transtorno, mas não temos evidências mecanicistas sobre essa relação causal, então não temos justificativa para manter a crença de que o fármaco causou a eliminação do sintoma. Os movimentos de medicina baseada em evidências codificaram explicitamente a primeira visão em seus princípios metodológicos (Stegenga, 2022); de maneira semelhante, agências de regulação de medicamentos, como a European Medicines Agency e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), exigem evidências de segurança e eficácia, preferencialmente a partir de ensaios clínicos randomizados. Por outro lado, a International Agency for Research on Cancer baseia as suas avaliações de carcinogenicidade de substâncias químicas (portanto, de um tipo específico de toxicidade) em hipóteses causais baseadas em mecanismos (ou seja, a partir de uma concepção mecanicista) (Illari, 2011; Russo & Williamson, 2007).

Assim, pelo menos em alguns casos a transformação material de uma substância em medicamento implica na análise não somente de sua eficácia em ensaios clínicos *contra-placebo*, mas também no conhecimento (ou hipotetização) de seus mecanismos causais. Esses mecanismos causais, por sua vez, são extrapolados, em sua maioria, a partir das etapas anteriores da pesquisa, sugerindo que o *pipeline* de desenvolvimento de medicamentos não é de maneira nenhuma linear. A “visão clássica” da extrapolação da pesquisa pré-clínica para a pesquisa clínica sugere que se trata de uma inferência indutiva, analógica, preditiva, e baseada no raciocínio mecanicista (Lemoine, 2017). Lemoine (2017), entretanto, propõe que essa concepção é não somente limitada, mas leva a problemas sérios na extrapolação de mecanismos entre as fases pré-clínica e clínica, incluindo mas não se limitando a falhas na tradução (i.e., uma substância eficaz na fase pré-clínica que não é eficaz nas fases clínicas) e eventos adversos sérios não-previstos

inicialmente. Para Lemoine (2017), a extrapolação deve ser entendida como uma *quimera*, em que os mecanismos causais hipotéticos são comumente estipulados primeiro, e então verificada de maneira fragmentada em diferentes organismos experimentais, a partir de uma extrapolação cruzada a partir de modelos (Baetu, 2016). “Consequentemente, não consiste na previsão de *eventos*, mas na previsão das diversas *dimensões* do desfecho esperado, i.e., das variáveis relevantes que o descrevem. Ao passo que [a extrapolação] não é muito eficiente no primeiro caso, é geralmente eficiente no segundo” (Lemoine, 2017, p. 36). Essa extrapolação, portanto, também depende da forma como a pesquisa pré-clínica produz “andaimos epistêmicos” para a pesquisa clínica (Nelson, 2012). Ela é, nos termos de Pignarre (1999), a preparação da molécula para uma vida social.

Finalmente, o próprio efeito que é analisado pode ser dependente de contextos. Emilie Gomart (2002) comparou ensaios clínicos estadunidenses e franceses utilizando a metadona, um opióide que costuma ser utilizado em terapias de substituição em pessoas que fazem uso de heroína. Ela identifica uma diferença fundamental nos efeitos identificados pelos dois ensaios: enquanto pesquisadores dos Estados Unidos concluíram que a metadona bloqueia a fissura, fazendo com que a pessoa volte a uma vida social útil, os pesquisadores franceses concluíram que a droga é “raramente terapêutica; não cura, mas é muito instrumental em ‘revelar a psicopatologia’ do usuário de drogas” (Gomart, 2002, p. 94). A metadona apresenta uma atividade intrínseca maior do que a morfina, mas afinidade menor ao receptor  $\mu$ -opióide (Kristensen, Christensen & Chrstrup, 1994). Gomart (2002) argumenta as diferenças entre metadona e outros opióides que os pesquisadores apontam são tão vastas que não é possível afirmar que a substância é constante, enquanto as interpretações sobre ela variam. Assim, os diferentes efeitos da metadona devem ser entendidos em referência aos *dispositivos* que são atuados nos ensaios. Da mesma maneira como a autonomia dos fatos científicos é construída através das técnicas experimentais (Latour, 2001, 2012), a especificidade dos objetos também emerge como relevante no curso de sua ação, e somente em relação aos outros elementos pertinentes do contexto (Ingold, 2012). Assim, para Gomart (2002) os diferentes efeitos da metadona nesses contextos experimentais não se referem a propriedades essenciais da molécula, ou a diferentes formas de “interpretar” essas propriedades; tratam-se de ‘efeitos’ ou ‘performances’ indeterminadas dos actantes.

#### 4. Relação médico-paciente e eficácia clínica

Para além do processo de farmacogênese baseado no dispositivo do ensaio clínico, é fundamental também entender o quanto os fatores contextuais – o médico, seu discurso, seu jaleco branco, uma pílula – se associam, em uma assembleia complexa, em uma terapêutica:

Pelo fato de a terapêutica constituir uma experiência indireta do homem (o médico) sobre o homem (o doente), um inevitável encontro humano, por meio de uma matéria (o remédio) suscetível de exaltar a saúde ou de restituí-la, ela põe fatalmente em ação uma pluralidade de forças psicológicas, individuais, variáveis tanto quanto poderosas (Dagognet, 2012, p. 25).

É nesse sentido que, ainda que o processo de farmacogênese seja um processo de purificação, a “mistura” é inescapável, inclusive para a estabilização de uma eficácia clínica no mundo fora do laboratório – i.e., a transformação de uma molécula em um medicamento, dando “agência autônoma” (Marras, 2013) aos dados. Tudo se passa como se

mesmo depois de testada essa molécula medicamentosa *in vitro* e em seguida em cobaias não-humanas, mesmo ainda depois de testada em humanos nos laboratórios contra-placebo, a fim de justamente eliminar daquela molécula qualquer dependência à subjetividade dos pacientes (isto que aparece como empecilho à absorção esperada de dado princípio ativo), é verdade que o fármaco ainda irá se deparar com outros desafios tão logo saia dos laboratórios e seja lançado no mercado, aí onde irá reencontrar outras subjetividades e diferenças, outros corpos e ambientes que, por sua própria dinâmica móvel ou mutacional, vão oferecer novas dificuldades ou resistências à eficácia plena do medicamento, já que este, definindo-se pela padronização e estabilidade, terá que lidar agora com o que lhe aparece como instável e rebelde a padronizações (Marras, 2012, p. 236–237).

De fato, diferentes estudos mostram como a natureza da relação médico-paciente ou o nível da aliança terapêutica exercem fortes efeitos em desfechos clínicos (Greenberg & Dewan, 2014). Os estudos clássicos de Blatt e colaboradores (Blatt et al., 1996a, 1996b) exploraram as características associadas aos clínicos mais eficazes em uma pesquisa multicêntrica do National Institute of Mental Health (NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program); concluiu-se que, independentemente dos clínicos estarem alocados em braços de psicoterapia ou farmacoterapia, quando eram vistos como

atenciosos, sinceros, empáticos, e abertos, os desfechos eram melhores. Esses resultados são consistentes com a ideia de que a crença no tratamento é um fator importante para motivar o desejo do usuário de continuar o processo terapêutico (Greenberg & Dewan, 2014). Essa crença envolve características do profissional que passam, claro, pelo poder médico (Martins, 2004), incluindo aí “tecnologias leves” – o modo como os profissionais apresentam a si e as intervenções propostas (Frank & Frank, 1991), bem como a confiança do clínico de que o tratamento pode funcionar (Constantino et al., 2011). Dentre as tecnologias invocadas para esse processo encontra-se, por exemplo, a bula, que representa

[...] um objeto fundamental para a compreensão das relações terapêuticas concernidas em um tratamento na medida em que constitui um documento de referência que articula as promessas que medicamento pode cumprir às obrigações com as quais o doente deve se comprometer de modo a se beneficiar das capacidades do fármaco (Castro, 2012, p. 161).

Esses procedimentos são mais um exemplo de como a pesquisa farmacológica se mistura e imiscui com um “fora” a partir de redes de relações e de “dadificação do dado” (Marras, 2008, 2012, 2013), um procedimento pelo qual “o caráter de construção (ou poluição humana) não deve aparecer como tal, para que assim a natureza revelada pelas ciências surja cristalina e inteiriça, forte e eficaz, puro conteúdo autônomo” (Marras, 2012, p. 242–243).

Prescritores clínicos comunicam-se com pacientes com e através de medicamentos, mas também *sobre* medicamentos (Whyte, van der Geest & Hardon, 2002). Whyte et al. (2002) apontam como, no Sri Lanka, o contexto de clínicas lotadas e o sistema de castas faz com que médicos de casta alta atendendo pacientes de casta baixa o façam com trocas verbais limitadas sobre diagnóstico e sintomas; ainda assim, ambas as partes confiam fortemente no medicamento, e o ato de prescrever funciona como um gesto que comunica autoridade e preocupação. Da mesma maneira, na medicina chinesa, um paciente que se consulta torna-se mais atento ao seu corpo, sabendo que precisa reportar seus sinais para que a medicação seja ajustada em consultas posteriores:

Assim, a prescrição, com sua escrita, seu diálogo sobre a *materia medica* e seus (des)entendimentos, é uma rica prática comunicativa com implicações para a experiência da doença por parte do paciente e para a capacidade do médico de comunicar-se com os pacientes (Whyte, van der Geest & Hardon, 2002, p. 18).

Esses procedimentos não ocorrem fora de um contexto mais amplo de produção de saber-poder, mas amparados por estruturas maiores de actantes que sustentam essas relações. Como apontam Desclaux e Lévy (2003), “[a] multiplicidade dos sentidos também é alimentada pelo fato de que o medicamento atravessa inúmeros espaços – da intimidade do corpo individual à mundialidade das instituições internacionais” (Desclaux & Lévy, 2003, p. 13). Entre elas, podemos enumerar, por exemplo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e os diferentes órgãos nacionais e supranacionais da saúde. É interessante notar como, a partir da institucionalização da categoria “espiritualidade” nos documentos da OMS, é possível inscrever no próprio campo da medicina e das profissões da saúde uma categoria metafísica aparentemente sem traços materiais (a espiritualidade) mas que pode produzir efeitos terapêuticos (Toniol, 2017) – diferentemente do que ocorre com as práticas analisadas no presente artigo, nas quais a terapêutica depende de uma materialidade. Isso também pode ser visto no contexto de outros especialistas. As práticas ritualísticas de uso de ayahuasca como tratamento contra uso problemático de outras drogas (“dependência”) misturam dimensões somáticas, simbólicas, e coletivas que, combinadas pelo ritual, delimitam a experiência do uso e dão elementos para dar sentido à prática; é pouco provável que transferir essa substância para um ensaio clínico randomizado sem contexto possa produzir a mesma eficácia (Talin & Sanabria, 2017). Laplante (2015) aponta como a eficácia clínica da *Artemisia afra*, uma planta medicinal utilizada na África do Sul, é mediada pelas práticas dos curandeiros *insagoma*: ao traduzir essa eficácia mediada pela prática do especialista em algo que possa ser medido no ensaio clínico, as plantas não são mais as mesmas, e seu efeito será diferente.

Finalmente, é importante apontar como um actante fundamental para o processo de farmacogênese é o “usuário”, que produz efeitos ele também sobre o fármaco. Whyte et al. (2002) apontam que os medicamentos ganham novos significados e valores locais, com a ressignificação de seu potencial terapêutico ou seu valor econômico, também a partir do movimento da clínica ao paciente. A ideia de que a farmacogênese é um processo de “aglutinação” de informações à molécula que terminaria no médico, ele próprio produzindo, pela força de sua autoridade, o efeito final, tende a perceber o paciente como polo passivo, mero recipiente desse processo. Entretanto, como qualquer actante nessa trama, o paciente também é co-criador dos processos de farmacogênese. Por exemplo, em uma etnografia sobre a dinâmica entre pacientes diagnosticados com diabetes e especialistas em um hospital, Mol (2008) observou que os pacientes não são polos passivos do cuidado: “as atividades de cuidado movem-se entre médicos, enfermeiras, máquinas, drogas, agulhas, e por aí vai, enquanto os pacientes também têm muito a fazer. Eles precisam comer e beber, injetar, mensurar e/ou se engajar no exercício” (Mol, 2008, p. 28).

Ao apontar os usos que mulheres holandesas fazem de benzodiazepínicos, e sua interpretação de que essas moléculas permitem não só que controlem sua ansiedade, mas sua *situação*, Whyte et al. (2002) sugerem que o medicamento é também colocado no mundo vivo de atores situados, e portanto sua eficácia é indissociável de seus *usos*, que sempre escapam do controle absoluto dos prescritores. De maneira semelhante, Senah (1997) descreve como as pessoas em Gana consideravam o calor como a principal causa do sarampo, da constipação, e das dores de barriga das crianças; para tratar o sarampo, os participantes da etnografia de Senah faziam uso de uma verdadeira polifarmácia: xarope de co-trimoxazol, um multivitamínico, loção de calamina, *akpeteshie* (uma bebida alcoólica local), e uma preparação de ervas tomadas na forma de enema para “purgar” o calor. Esses dados etnográficos mostram mais uma vez como a eficácia de um tratamento sempre está envolta na co-produção simbólica também com pacientes e usuários.

## 5. Considerações finais

Ao partir da ideia de que a identidade de um medicamento (em oposição a uma droga, molécula, ou droga de abuso) não é dada, e que a eficácia clínica não se reduz aos aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de uma molécula, a perspectiva das ciências sociais aponta para um conceito de medicamento que é fluido (Hardon, Sanabria & Rose, 2023). Ao observar como o próprio processo de pesquisa pré-clínica e clínica “estabilizam” uma molécula em um medicamento, esses estudos demonstram que a eficácia não está presente somente na droga, mas é sinergisticamente potencializada pelos espaços, relacionamentos, expectativas, e práticas rituais ou profissionais. Esses *insights* nos permitem desafiar as aproximações reducionistas da farmacologia – em especial no campo da psicofarmacologia – de maneira a assumir que o significado simbólico ou emocional e as dinâmicas interpessoais são parte constitutiva das respostas farmacológicas (Dagognet, 2012; Hardon, Sanabria & Rose, 2023; Thompson, Ritenbaugh & Nichter, 2009; Whyte, van der Geest & Hardon, 2002).

Desnaturalizar a concepção de *medicamento* nos permite ainda entender o quanto o contexto terapêutico influencia a própria eficácia clínica. Os diferentes aspectos que modulam a eficácia de um tratamento – do poder médico ao estabelecimento de relações terapêuticas adequadas, passando pelo contexto cultural e ritual – não só sugerem questões práticas na dispensação de medicamentos (Greenberg & Dewan, 2014), mas também reforçam a ideia de que uma visão reducionista e “molecular” da droga, do medicamento, do fármaco deve ser substituída pela ideia de que essas moléculas são “materiais informados” (Barry, 2005). Assim, levar a sério tanto o processo de farmacogênese quanto

o processo pelo qual os medicamentos circulam em uma relação terapêutica nos leva a compreender que a molécula também carrega informações em um ambiente relacional, e que essas informações são fundamentais para a própria eficácia clínica. De maneira importante, a demonstração do efeito placebo como processo biocultural também indica o quanto esse contexto informacional constrói efeitos farmacológicos como sensibilidades corporificadas. É, então, nesse sentido que podemos falar em fármacos como *objetos sócio-técnicos*.

## Referências

Akrich, Madeleine (1996a). Le médicament comme objet technique. *Revue Internationale de Psychopathologie*, 21, pp. 135–158.

\_\_\_\_ (1996b). Petite anthropologie du médicament. *Techniques & Culture*, 25(25–26), pp. 129–157.

Araújo, Natharry Almeida Bruno (2013). *Três momentos da biografia dos medicamentos: O representante, o dispensador e a consumidora*. Trabalho de Conclusão de Curso, Bacharelado em Antropologia/Universidade de Brasília, Brasília (DF). Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/6459>.

Baetu, Tudor M (2016). The ‘big picture’: The problem of extrapolation in basic research. *The British Journal for the Philosophy of Science*, 67(4), pp. 941–964.

Barry, Andrew (2005). Pharmaceutical matters: The invention of informed materials. *Theory, Culture & Society*, 22, pp. 51–69.

Belzung, Catherine (2014). Innovative drugs to treat depression: Did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects? *Neuropsychopharmacology*, 39(5), pp. 1041–1051.

Belzung, Catherine & Lemoine, Maël (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 1(1), p. 9.

Benedetti, Fabrizio (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64(3), pp. 535–543.

Benedetti, Fabrizio (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, 25, pp. 13090–10402.

Bensaude-Vincent, Bernadette & Stengers, Isabelle (1996). *A history of chemistry*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Bittencourt, Silvia Cardoso; Caponi, Sandra; Maluf, Sônia (2013). Farmacologia no século XX: A ciência dos medicamentos a partir da análise do livro de Goodman e Gilman. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 20, pp. 499–520.

Blatt, Sidney J., Sanislow 3<sup>rd</sup>, Charles A., Zuroff, David C. & Pilkonis, Paul A (1996a). Characteristics of effective therapies: Further analyses of data from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(6), pp. 1276–1284.

Blatt, Sidney J., Quinlan, Donald M., Zuroff, David C. & Pilkonis, Paul A. (1996b). Interpersonal factors in brief treatment of depression: Further analyses of the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(1), pp. 162–171.

Blease, Charlotte (2018). Consensus in placebo studies: Lessons from the philosophy of science. *Perspectives in Biology and Medicine*, 61(3), pp. 412–429.

Brunton, Laurence L., Hilal-Danda, Randa & Knollmann, Björn C (2018). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed.

Butler, Ryan K. & Finn, David P (2009). Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*, 88, pp. 184–202.

Caetano, Hellen (2023). Entre eficácias e riscos: controvérsias em torno da Cannabis no Brasil. *Ilha Revista de Antropologia*, 25(1), pp. 112–133.

Carvalho, Marcos Castro (2016). Producing quimeras: Lineages of rodents, laboratory scientists and the vicissitudes of animal experimentation. *Vibrant: Virtual Brazilian Anthropology*, 13, pp. 160–176.

Caspi, Opher & Bootzin, Richard R (2002). Evaluating how placebos produce change. Logical and causal traps and understanding cognitive explanatory mechanisms. *Evaluation & the Health Professions*, 25(4), pp. 436–464.

Castro, Rosana (2012). Antropologia dos medicamentos: uma revisão teórico-metodológica. *Revista de Antropologia Social dos Alunos do PPGAS-UFSCar*, 4(1), pp. 146–175.

Claveau, François (2012). The Russo–Williamson Theses in the social sciences: Causal inference drawing on two types of evidence. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(4), pp. 806–813.

Constantino, Michael J., Glass, Carol R., Arnkoff, Diane B., Ametrano, Rebecca M. & Smith, JuliAnna Z. (2011) Expectations. In J. C. Norcross (ed.), *Psychotherapy relationships that work* (pp. 354-376). Nova Iorque: Oxford University Press.

Dagognet, François (2012). *A razão e os remédios*. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2012.

Desclaux, Alice & Lévy, Joseph-Josy (2003). Présentation: Cultures et médicaments. Ancien objet ou nouveau courant en anthropologie médicale? *Anthropologie et Sociétés*, 27(2), pp. 5–21.

Duff, Cameron. *Assemblages of health: Deleuze's empiricism and the ethology of life*. Nova Iorque: Springer, 2014.

Frank, Jerome D. & Frank, Julia B. (1991). *Persuasion and healing: A comparative study of psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Garner, Joseph P (2014). The significance of meaning: Why do over 90% of behavioral neuroscience results fail to translate to humans, and what can we do to fix it? *ILAR Journal*, 55(3), pp. 438–456.

Gaudillière, Jean-Paul (2007). L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine. *Gesnerus*, 64, pp. 93–108.

Gibson, James J (2014). *The ecological approach to visual perception*. Nova Iorque: Psychology Press / Routledge Classic Editions.

Gomart, Emilie (2002). Methadone: Six effects in search of a substance. *Social Studies of Science*, 32(1), pp. 93–135.

Greenberg, R. P.; Dewan, M. J. (2014) Um delicado equilíbrio. A contribuição dos fatores psicossociais aos tratamentos biológicos dos transtornos mentais. In I. R. Oliveira, T. Schwartz & S. M. Stahl. (eds.). *Integrando psicoterapia e psicofarmacologia. Manual para clínicos* (pp. 288–299). Porto Alegre: ArtMed.

Hammond, Flora, Malec, James & Nick, Todd G. (2015). *Handbook for clinical research: Design, statistics, and implementation*. Nova Iorque: Demos Medical.

Hardon, Anita, Sanabria, Emilia & Rose, Isabel Santana de (2023). Drogas fluidas: revisitando a antropologia dos fármacos. *Ilha Revista de Antropologia*, 25(1), pp. e91717.

Hollinger, Manfred A. (2003). *Introduction to pharmacology*. Londres: Taylor & Francis.

Illari, Phyllis McKay (2011). Mechanistic evidence: Disambiguating the Russo–Williamson Thesis. *International Studies in the Philosophy of Science*, 25(2), pp. 139–157.

Ingold, Tim (2012). Toward an ecology of materials. *Annual Review of Anthropology*, 41, pp. 427–442.

\_\_\_\_ (2015). *Estar vivo: Ensaio sobre movimento, conhecimento e descrição*. Tradução: Fábio Creder. São Paulo: Editora Vozes.

Kirsch, Irving, Deacon, Brett J., Huedo-Medina, Tania B., Scoboria, Alan, Moore, Thomas J. & Johnson, Blair T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Medicine*, 5(2), p. e45.

Kristensen, Kim, Christensen, Christian Broen & Christuo, Lona L (1994). The  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sciences*, 56(2), pp. 45–50.

Lakoff, Andrew (2007). The right patients for the drug: Managing the placebo effect in antidepressant trials. *BioSocieties*, 2(1), pp. 57–71.

Laplante, Julie (2015). *Healing roots: Anthropology in life and medicine*. Nova Iorque / Oxford: Berghahn.

Latour, Bruno (2001). *A esperança de Pandora: Ensaio sobre a realidade dos estudos científicos*. Tradução: Gilson César Cardoso de Sousa. Bauru: EDUSC, 2001.

\_\_\_\_ (2012). *Reagregando o social: Uma introdução à Teoria Ator-Rede*. Tradução: Gilson César Cardoso de Sousa. Bauru: EDUSC.

Lemoine, Maël (2017). Animal extrapolation in preclinical studies: An analysis of the tragic case of TGN1412. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 61, pp. 35–45.

Marras, Stelio (2008). Do natural ao social: As substâncias em meio estável. In B. C. Labate, S. Goulart, M. Fiore, E. MacRae & H. Carneiro (orgs.). *Drogas e cultura: Novas perspectivas* (pp. 155-186). Salvador: EDUFBA. Disponível em: <https://neipp.info/publicacoes-neip/livros-neipdrogas-e-cultura/>.

\_\_\_\_ (2012). Os medicamentos e seus ambientes: O local como condição para o universal. *Revista de Antropologia Social dos Alunos do PPGAS-UFSCar*, 4, pp. 235–246.

\_\_\_\_ (2013). Recintos de laboratório, evolução darwiniana e magia da obliteração - Reflexões em antropologia da ciência e da modernidade. *Ilha Revista de Antropologia*, 15, pp. 7–33.

Martinez-Hernaez, Angel (2016). “O segredo está no interior”. A neuropolítica e a emergência das neuronarrativas no consumo de antidepressivos. In S. Caponi, M. F. Vásquez-Valencia & M. Verdi (orgs.). *Vigiar e medicar: Estratégias de medicalização da infância* (pp. 61-72). São Paulo: Editora LiberArs.

Martins, André (2004). Biopolítica: O poder médico e a autonomia do paciente em uma nova concepção de saúde. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, 8, pp. 21–32.

Maximino, Caio, Arndt, Saskia S. & van der Staay, Franz-Josef (2019). Animal models. In J. Vonk & T. K. Schackelford (eds.). *Encyclopedia of animal cognition and behavior* (pp. 1-17). Basel: Springer Nature Switzerland.

Maximino, Caio & van der Staay, Franz Josef (2019). Behavioral models in psychopathology: epistemic and semantic considerations. *Behavioral and Brain Functions*, 15(1), p. 1.

Mol, Annemarie (2008). *The logic of care: Health and the problem of patient choice*. Londres: Routledge.

Nelson, Nicole C (2012). Modeling mouse, human, and discipline: Epistemic scaffolds in animal behavior genetics. *Social Studies of Science*, 43, pp. 3-29.

Pignarre, Philippe (1999). *O que é um medicamento? Um objeto estranho entre ciência, mercado e sociedade*. São Paulo: Editora 34.

Ritter, James R., Flower, Rod, Henderson, Graeme, Loke, Yoon Kong, MacEwan, David, Rang, Humphrey P. (2020). *Rang & Dale Farmacologia*. 9ª ed. Tradução: Gea Consultoria Editorial, Rio de Janeiro: Grupo Gen.

Russo, Federica & Williamson, Jon (2007). Interpreting causality in the health sciences. *International Studies in the Philosophy of Science*, 21(2) pp. 157-170.

Sauro, Marie D.; Greenberg, Roger P (2005). Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(2), pp. 115-120.

Senah, Kodjo Amedjorteh (1997). *The popularity of medicines in a rural Ghanaian community*. Amsterdam: Het Spinhuis.

Singh, Vijay K & Seed, Thomas M (2021). How necessary are animal models for modern drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(12), pp. 1391-1397.

Souza, Iara Maria de Almeida (2013). Vidas experimentais: humanos e roedores no laboratório. *Etnográfica. Revista do Centro em Rede de Investigação em Antropologia*, 17, pp. 241-268.

Stegenga, Jacob (2022). Evidence of effectiveness. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 91, pp. 288-295.

\_\_\_\_\_ (2015). Measuring effectiveness. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 54, pp. 62-71.

Stewart, Adam Michael, Nguyen, Michael, Poudel, Manoj J., Warnick, Jason E., Echevarria, David J., Beaton, Elliott A., Song, Cai & Kalueff, Allan V. (2015). The failure of anxiolytic

therapies in early clinical trials: What needs to be done. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 24(4), pp. 543–556.

Talin, Piera & Sanabria, Emilia (2017). Ayahuasca's entwined efficacy: An ethnographic study of ritual healing from 'addiction'. *International Journal of Drug Policy*, 44, pp. 23–30.

Thompson, Jennifer Jo, Ritenbaugh, Cheryl & Nichter, Mark (2009). Reconsidering the placebo response from a broad anthropological perspective. *Culture, Medicine and Psychiatry*, 33(1), pp. 112–152.

Toniol, Rodrigo (2017). Atas do espírito: A Organização Mundial de Saúde e suas formas de instituir a espiritualidade. *Anuário Antropológico*, 42(2), pp. 267–299.

van der Geest, Sjaak, Whyte, Susan Reynolds & Hardon, Anita (1996). The anthropology of pharmaceuticals: A biographical approach. *Annual Review of Anthropology*, 25, pp. 153–178.

Vargas, Eduardo V. (2008). Fármacos e outros objetos sócio-técnicos: Notas para uma genealogia das drogas. In B. C. Labate, S. Goulart, M. Fiore, E. MacRae & H. Carneiro (orgs.). *Drogas e cultura: Novas perspectivas* (pp. 41-64). Salvador: EDUFBA. Disponível em: <http://neipp.info/publicacoes-neip/livros-neipdrogas-e-cultura/>.

Watkins, L. R., Kinscheck, I. B., Kaufman, E. F. S., Miller, J., Frenk, H. & Mayer, D. J. (1985). Cholecystokinin antagonists selectively potentiate analgesia induced by endogenous opiates. *Brain Research*, 327(1–2), pp. 181–190.

Whitehead, Alfred North (1994). *O conceito de natureza*. Tradução: Julio B. Fischer. São Paulo: Martins Fontes.

Whitehead, Alfred North (2010). *Processo e Realidade: Ensaio de Cosmologia*. Tradução: Maria Teresa Teixeira. Lisboa: Centro de Filosofia da Universidade de Lisboa.

Whyte, Susan Reynolds, van der Geest, Sjaak & Hardon, Anita (2002). *Social lives of medicines*. Cambridge: Cambridge University Press.

Will, Catherine M. (2007). The alchemy of clinical trials. *BioSocieties*, 2, pp. 85–99.

Willner, Paul (1991). Methods for assessing the validity of animal models of human psychopathology. In A. A. Boulton, G. B. Baker & M. T. Martin-Iverson (orgs.). *Animal Models in Psychiatry* (pp. 1-23). Clifton, NJ: Humana Press.

Recebido em 23 de maio de 2024.

Aceito em 24 de novembro de 2024.

## A fluidez do conceito de fármaco: do ensaio clínico à relação médico-paciente

### Resumo

“Drogas”, “fármacos”, e “medicamentos” são objetos sócio-técnicos cuja definição, separação em relação a outras categorias, e efeitos dependem fundamentalmente de aspectos relacionais. O objetivo desse artigo é apresentar a concepção de “farmacogênese”, pelo qual uma molécula será transformada em fármaco a partir das pesquisas pré-clínica e clínica e da relação médico-paciente. Enfatizo que, a partir da farmacogênese, a identidade e as propriedades dos fármacos são transformadas através de suas associações em constante mudança. Para isso, abordo os medicamentos/fármacos como moléculas informacionais, saturadas de sentido, e descrevo os processos pelos quais a pesquisa pré-clínica e clínica criam o construto de “eficácia clínica” (especialmente a partir do dispositivo do ensaio clínico), e como esse conceito “estabiliza” a molécula em medicamento. Abordo ainda a problemática do placebo como definição negativa de eficácia, com base na neurobiologia do placebo, bem como na antropologia dos medicamentos. Por fim, concluo expondo como a relação médico-paciente é fundamental para a manutenção da eficácia e da eficiência, adicionando mais um elemento relacional para o fármaco.

**Palavras-chave:** Antropologia da farmacologia; Medicalização; Neurociência biocultural; Materiais informados.

## The fluidity of the drug concept: from clinical trials to the doctor-patient relationship

### Abstract

“Drugs”, “pharmaceuticals”, and “medicines” are socio-technical objects whose definition, separation from other categories, and effects depend fundamentally on relational aspects. The aim of the current paper is to present the concept of “pharmacogenesis”, through which a molecule is transformed into a pharmaceutical based on preclinical and clinical research and in the doctor-patient relationship. I emphasize that, through pharmacogenesis, the very identity and properties of pharmaceuticals are transformed by its ever-changing associations. In order to do this, I conceptualize medicines/pharmaceuticals as informational molecules, saturated with meaning, and describe the processes through which preclinical and clinical research create the “clinical efficacy” construct (especially via the clinical trial apparatus), and the ways with which this construct “stabilizes” a molecule into a pharmaceutical. I also tackle the problem of the placebo as a negative definition of efficacy, based on the neurobiology as well as the anthropology of the placebo. Finally, I conclude by exposing how the doctor-patient relationship is fundamental for the maintenance of efficacy and efficiency, adding another relational element to the pharmaceutical.

**Keywords:** Anthropology of pharmacology; Medicalization; Biocultural neuroscience; Informed materials.