



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione
Dipartimento di Psicologia Generale**

Corso di laurea triennale in
Scienze e Tecniche Psicologiche

Tesi di laurea triennale

**Effetto nocebo ed Effetto lessebo: Implicazioni terapeutiche e Prospettive
future - Una revisione bibliografica**

*Nocebo effect and Lessebo effect: Therapeutic implications and
Future prospects - A literature review*

Relatore:

Prof.ssa Ioana Alina Cristea

Laureanda: ***Alessandra Mariani***

Matricola: ***2013551***

Anno accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
CAPITOLO 1.....	3
PREMESSE STORICHE ED ETIMOLOGICHE.....	3
1.1 Breve excursus sul termine placebo.....	3
1.2 Dal placebo al nocebo.....	5
1.3 Uso contemporaneo dei termini.....	8
1.4 Lessebo: un neologismo utile?.....	11
CAPITOLO 2.....	13
BASI TEORICHE E NEUROBIOLGICHE.....	13
2.1 Processi psicologici di base.....	13
2.1.1 Suggestione verbale.....	14
2.1.2 Condizionamento.....	14
2.1.3 Modeling e apprendimento sociale.....	15
2.1.4 Caratteristiche psicologiche associate.....	16
2.2 Basi Neurobiologiche delle risposte nocebo.....	16
CAPITOLO 3.....	18
IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE E PROSPETTIVE FUTURE.....	18
3.1 Per la ricerca.....	18
3.2 Per la pratica.....	20
CONCLUSIONI.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25

INTRODUZIONE

Gli effetti nocebo e lessebo sono ritenuti due fenomeni negativi associati all'uso di placebo. Con 'effetto nocebo' si intende il verificarsi di eventi avversi dovuti all'assunzione di un placebo o all'esposizione ad una terapia placebo, anche psicologica o psicoterapica, mentre con 'effetto lessebo' si intende un concetto più recente, che consiste nella riduzione degli effetti benefici di un placebo dovuta alla credenza da parte del soggetto di essere stato assegnato al gruppo placebo dello studio sperimentale (Mestre, 2020).

In questo elaborato, attraverso un'analisi della letteratura e una sintesi delle evidenze disponibili, si cercherà non solo di disambiguare la terminologia e fornire una panoramica su effetto nocebo e lessebo, ma anche, riconoscendo questi effetti come deleteri, di esplorare le strategie volte a mitigarli nella ricerca e nella pratica clinica. Entrambi i fenomeni verranno anche analizzati sia dal punto di vista strettamente psicologico e psicosociale, cercando una possibile chiave di lettura teorica attraverso i modelli a disposizione, sia dal punto di vista neurobiologico, vagliando le risposte biochimiche e fisiologiche tipicamente riscontrate dagli studi più pertinenti all'ambito. Contestualmente verranno sottolineati i risvolti etici della manipolazione da parte di medici e ricercatori degli effetti nocebo e lessebo per scopi di ricerca come di diagnosi o cura.

L'interesse della ricerca relativamente all'effetto nocebo è cresciuto esponenzialmente negli ultimi anni, infatti, con una semplice ricerca su 'PubMed' si può notare che, introducendo la parola chiave 'Nocebo', si ottiene un totale di 1'194 risultati, di cui solo 372 relativi all'arco temporale 1995-2016 e ben 822 dal 2017 ad oggi. Replicando la stessa semplice ricerca anche su altri archivi digitali di pubblicazioni scientifiche, come 'GoogleScholar' e 'PsychInfo', si ottengono risultati di proporzioni assimilabili.

Sebbene questo possa sembrare un segnale importante del recente interesse del mondo scientifico relativamente all'effetto nocebo, una rapida occhiata al numero di risultati ottenuti sugli stessi portali utilizzando la parola chiave 'placebo', rende evidente l'enorme divario dello studio intorno a due fenomeni così affini. Usando il medesimo arbitrario intervallo temporale 2017-2024, per esempio su 'PubMed', i risultati per 'placebo' sono infatti 75'502.

Per quanto riguarda invece l'effetto lessebo, pur ponendo come unico limite la natura scientifica degli articoli, i risultati ottenuti si aggirano attorno alla ventina e ad ogni modo mai sopra al cinquanta. In questo caso il divario evidenziato non stupisce affatto, essendo quest'ultimo fenomeno una novità discussa solo come possibile elemento di alterazione dei dati nella ricerca, non come elemento di interesse per la pratica clinica. La stessa esistenza di un effetto definibile 'lessebo' non è fatto proclamato, ma attualmente solo un'ipotesi, proposta e portata avanti da

pochi e scarsamente conosciuta.

Altra conferma dell'impopolarità di questi due fenomeni rispetto all'effetto placebo la si trova anche consultando il dizionario dell'American Psychological Association, cercando una definizione ufficiale da una fonte autorevole in ambito psicologico ed accademico. Nel dizionario figura la definizione di 'effetto placebo', quella di 'placebo' e quella di 'nocebo', di seguito riportate, ma non di 'effetto nocebo' né di 'effetto lessebo' o di 'lessebo'.

'EFFETTO PLACEBO: una risposta clinicamente significativa a una sostanza terapeuticamente inerte o a un trattamento non specifico (placebo), derivante dalle aspettative o dalle convinzioni del ricevente riguardo all'intervento. È ormai riconosciuto che gli effetti placebo accompagnano la somministrazione di qualsiasi farmaco (attivo o inerte) e contribuiscono all'efficacia terapeutica di un trattamento specifico. Ad esempio, i pazienti a cui viene somministrato un placebo per alleviare il mal di testa possono riportare riduzioni statisticamente significative in studi che li confrontano con pazienti che non ricevono alcun trattamento. Questo termine è anche usato più in generale negli studi non clinici per indicare qualsiasi effetto derivante dalle aspettative dei partecipanti riguardo allo studio.' ('placebo effect', n.d.)

'PLACEBO: 1. una sostanza farmacologicamente inerte, come una pillola di zucchero, che spesso viene somministrata come controllo nella sperimentazione di nuovi farmaci. I placebo utilizzati nelle sperimentazioni in doppio cieco possono essere dei fantocci o dei placebo attivi. In passato, i placebo venivano occasionalmente utilizzati come agenti diagnostici o psicoterapeutici; 2. qualsiasi intervento o trattamento medico o psicologico che si ritiene sia "inerte", rendendolo quindi valido come condizione di controllo rispetto alla quale confrontare l'intervento o il trattamento di interesse.' ('placebo', n.d.).

'NOCEBO: un sintomo fisico o emotivo avverso o comunque indesiderato causato dalla somministrazione di un placebo.' ('nocebo', n.d.)

Queste definizioni, sebbene si propongano di essere delle linee guida definitive per districarsi nella comprensione della terminologia di riferimento assunta dai testi scientifici sull'argomento, si sono rivelate insufficienti o inadatte allo scopo, per via proprio della forte ambiguità lessicale riscontrata in letteratura. Questo aspetto viene spesso trascurato in virtù forse di una sua presunta marginalità, non di meno risulta un dettaglio essenziale al fine di una corretta comprensione dei fenomeni in oggetto.

Il capitolo che segue si propone di fare chiarezza in tal senso, oltre a dare un contesto storico sulle origini degli effetti nocebo e lessebo, a partire dall'effetto placebo, elemento introduttivo imprescindibile per la loro discussione.

CAPITOLO 1

PREMESSE STORICHE ED ETIMOLOGICHE

1.1 Breve excursus sul termine placebo

Non si può parlare di nocebo o lessebo prescindendo dalla consapevolezza che, sia in termini concettuali che storico-evolutivi, essi derivino dal placebo, in particolare dall'accezione medica di placebo. Tale accezione, che è anche l'unica rimasta nell'uso contemporaneo, non è però quella originaria, ma è il risultato di un'evoluzione linguistica particolare, che la ha allontanata dalla traduzione letterale dal latino.

‘Placebo’, come prima persona singolare del futuro semplice del verbo latino *placere*, che significa "piacere" e si traduce quindi come ‘piacerò’, fu la parola erroneamente scelta da Gerolamo per tradurre il termine ebraico ‘ethalekh’, che significa in realtà ‘camminerò’ (Shapiro, 1968). Il versetto, che nell'originale greco ed ebraico parlava di camminare davanti alla presenza di Dio, venne inteso come "piacerò a Dio nella regione dei viventi" ed entrò nella traduzione ufficiale della Bibbia in latino, in Salmi 114:9 (Shapiro e Shapiro, 1997). Nel corso del Medioevo poi, in Inghilterra, quella nona riga venne sempre più scelta per essere cantata durante i funerali da persone che fingevano parentela col defunto per ricevere cibo durante la cerimonia o, secondo altre fonti, da persone pagate dai parenti del defunto per fingere il pianto e la disperazione (Shapiro, 1968). Seppur affermata, questa pratica era considerata riprovevole e subdola e chi la perpetrava veniva giudicato ipocrita e ingannevole. Ne consegue che ‘placebo’ sia stato lessicalizzato per metonimia a partire dall'associazione tra la prima parola della liturgia e le caratteristiche stereotipizzate dei cantanti di quest'ultima. In queste circostanze si diffusero anche l'ormai obsoleta espressione medioevale ‘cantare placebo’, che si potrebbe tradurre con l'odierno ‘fare il leccapiedi’, e l'uso del termine placebo come epiteto dispregiativo per intendere chi, con lusinghe, dissimula secondi fini e tendenze opportuniste (OED, n.d.). A riprova di ciò, Geoffrey Chaucer, nei *Canterbury Tales* (1386-1400), nominò un personaggio Placebo e gli diede il ruolo di un aduttore moralmente discutibile (Shapiro e Shapiro, 1997).

Negli secoli successivi, il termine venne trapiantato in ambiente medico e usato per indicare sostanze inattive o inefficaci, somministrate falsificandone le proprietà coi pazienti, in contrapposizione a trattamenti medici invece genuini (Shapiro, 1968). Il *New Medical Dictionary* di Motherby (1785) definì il placebo “un metodo o una medicina comune”, sottolineando con ‘comune’ la banalità e la mediocrità della pratica. È rimasta traccia di molti giornali e riviste mediche dell'epoca che fanno uso del termine con questa accezione. In alcuni casi traspare una certa avversione al volerlo ritenere strumento terapeutico utile, a prescindere dagli effetti benefici

che fosse in grado di apportare (Duncan, 1770), mentre in altri vengono semplicemente elencate le sostanze inerti di cui si componeva, come succo di limone (Lettsom, 1774) o tintura di quassia molto diluita (Hays, 1863).

Con il crescente interesse in ambito medico riguardo questa pratica, dal 18° e 19° secolo, tutte le accezioni antecedenti si persero gradualmente, per dare sempre più spazio a quella medica (Shapiro, 1968). Quello che emerge, al netto dei vari reperti storici, è che fosse pratica comune somministrare un placebo ai pazienti più allo scopo di compiacerli che per giovare loro (Hooper, 1811), motivo per cui la tradizionale associazione con le famose “pillole di zucchero” è sempre stata molto popolare, tanto da sopravvivere nell’immaginario comune persino ai nostri giorni (OED, n.d.). Naturalmente emerge anche come già si ritenesse fondamentale il credo del paziente affinché questi potesse trarre giovamento dall’espedito, infatti sono ricorsive sia le spiegazioni su come emulare al meglio il sapore ‘medicinale’ sia le associazioni a termini quali ‘ingannare’ (Shapiro, 1968). Nel dizionario medico di Foster (1892), il termine va ad acquisire il significato di sostanza inattiva o inerte somministrata per i suoi effetti sull’immaginazione del paziente, più che per il suo valore medicinale intrinseco. Si riteneva quindi che un placebo fosse una sostanza somministrata più per il beneficio psicologico, non meglio indagato, del paziente, che per un qualsiasi effetto fisiologico diretto, screditandone di fatti le reali implicazioni mediche.

La prima vera discussione sull’effetto placebo e non più solo sul placebo, venne proposta dallo psichiatra Thomas Chivers Graves (1920), il quale spostò l’attenzione dalla natura della sostanza all’impatto che essa produceva nel paziente, sottolineando che ‘l’effetto placebo dei farmaci si manifesta nei casi in cui sembra prodursi un vero effetto psicoterapeutico’ (Graves, 1920; Hunter, 2007). Da quel momento con il termine ‘effetto placebo’ si intenderà il fenomeno correlato alla sostanza, che andrà sempre più a delinarsi secondo le pressioni dell’ambiente scientifico e risentirà dei tentativi di definizione dei manuali e dizionari di carattere psicologico per tutto il 20° secolo. Il placebo, da epiteto derisorio per descrivere espedienti di altri medici, inizia a basarsi su qualcosa di più di un’opinione, ma sui principi della metodologia scientifica, anche se ancora non si parla chiaramente dei connotati psicologici. Si iniziò anche a presumere che l’effetto placebo si verifici anche nei pazienti che assumono farmaci attivi e che quindi rappresenti una frazione dell’effetto terapeutico totale del farmaco (Shapiro, 1968).

Poco dopo, questa coscienza generale si evolve grazie allo storico articolo del medico Henry Beecher, “The powerful placebo” (1955), dove egli sostenne che il termine stesse diventando sempre più usato negli ambienti medici per distinguere gli effetti della suggestione dagli effetti farmacologici. In merito osservò come lo stato psicologico degli uomini feriti nella seconda guerra

mondiale sembrava influenzare la loro percezione del dolore (Hunter, 2007). Da allora, 40 anni fa, l'effetto placebo è stato considerato un fatto scientifico.

Beecher fu il primo scienziato a quantificare l'effetto placebo e affermò che in 15 studi, condotti su malattie diverse, il 35% di 1082 pazienti era stato alleviato in modo soddisfacente dal solo placebo. Anche se recentemente il suo articolo è stato rianalizzato con risultati che lo invalidano per la sciatta metodologia adottata, la sua pubblicazione è tuttora il riferimento al placebo più frequentemente citato (Kienle e Kiene, 1997). Contrariamente a quanto da lui sostenuto, non è stata trovata alcuna riprova di effetti placebo in nessuno degli studi da lui citati, i quali infatti non tengono conto di: miglioramenti spontanei, fluttuazione dei sintomi, regressione alla media, trattamento aggiuntivo, commutazione condizionale del trattamento placebo, bias di scala, variabili di risposta irrilevanti, risposte di cortesia, subordinazione sperimentale, risposte condizionate, errore di valutazione nevrotico o psicotico, fenomeni psicosomatici, citazione errata (Kienle e Kiene, 1997). Queste disattenzioni sono ricorsive anche in molta della letteratura sul placebo e sul nocebo successiva rispetto a Beecher, pertanto occorre prestare una maggior consapevolezza dei possibili errori metodologici e delle interpretazioni errate.

Un'ultima definizione da riportare, relativamente completa, è apparsa nella terza edizione dello 'Psychiatric Dictionary' curato da Hinselwood e Campbell (1960). Viene riconosciuta l'efficacia dei placebo su sintomi psicologici e psicofisiologici e inclusa la differenziazione tra farmaci attivi e inattivi, riconoscendo l'importanza dei placebo come controlli adeguati nella ricerca. Viene anche abbozzato un processo atto a spiegare l'effetto placebo, trovando un legame con le aspettative del paziente, ma manca l'estensione a terapie non farmacologiche, che sarebbe probabilmente prematuro trovare (Hinselwood e Campbell, 1960).

1.2 Dal placebo al nocebo

Nei primi anni del 20° secolo, grazie alla diffusione degli studi sull'effetto placebo, si cominciò a notare che, anche se la somministrazione di un placebo inattivo portava spesso ad effetti benefici, in molti casi si presentavano congiuntamente anche i corrispondenti effetti collaterali o generici eventi avversi (Shapiro e Shapiro, 1997). Tali effetti collaterali sono il risultato di un fenomeno molto affine a quello placebo, l'effetto nocebo, e aver notato la loro presenza consiste nel primo passo per dare forma al concetto, ancora prima della creazione del lemma o della scoperta del fenomeno.

Unitamente, una definizione più completa di placebo è stata inclusa nella seconda edizione di 'A Psychiatric Glossary', pubblicata dall'American Psychiatric Association

(1964), come compromesso tra le definizioni limitate del passato e le definizioni estese che comparivano sempre di più in dizionari e articoli sull'effetto placebo. Naturalmente, anche il fatto che l'interesse fosse sempre più concentrato sul fenomeno associato, piuttosto che al solo placebo come sostanza, rappresentò un grosso passo avanti. Questa definizione citava inoltre l'impiego sia terapeutico che sperimentale del placebo e persino il concetto di placebo 'nocivo', correlato a suggestione negativa o paura. Queste aggiunte nei dizionari portarono ad un ulteriore aumento dell'interesse di psicologi, psichiatri e altri medici per l'effetto placebo, gli studi a doppio cieco e la metodologia scientifica, ma ancora poca attenzione veniva rivolta al suddetto 'corrispettivo negativo' (Shapiro, 1968), finché non se ne propose una concettualizzazione più chiara e una definizione semantica.

Poco tempo dopo, infatti, il medico Walter Kennedy (1961) coniò la parola 'nocebo', probabilmente volendo ricalcare, magari anche ironizzando, quanto avvenuto naturalmente con il termine placebo. Prese in prestito dal latino, questa volta dalla prima persona singolare del futuro semplice del verbo *nocēre*, ovvero 'nuocere', individuandolo verosimilmente come verbo contrario a *placere*. Egli si dichiarò sconcertato dal fatto che, in ambito scientifico, suscitasse così poco interesse la possibile esistenza di un fenomeno che fosse considerabile il contrario del placebo e pubblicò così un articolo, 'The nocebo reaction' (Kennedy, 1961), introducendo sia la terminologia che una differenziazione non scontata sulla base dell'esito. L'idea era quella che, così come si potevano indurre effetti benefici in un paziente ingannandolo tramite una sostanza inerte, parimenti, per una reazione simile ma contraria, si potessero indurre effetti malefici e così nuocere al paziente.

Nel corso dell'articolo egli avanza anche l'innovativa ipotesi che molti dei farmaci scartati nel corso delle prime sperimentazioni, per via degli effetti collaterali riscontrati nei soggetti ai test, fossero in realtà efficaci, ma per lo più penalizzati dalla presenza di 'reattori nocebo'. Con quest'ultimo costrutto lessicale, unì il termine medico 'reattore', con il quale si fa riferimento ad un soggetto che mostra una reazione avversa ad una sostanza, al neonato termine 'nocebo', intendendo quindi che la sostanza in questione fosse inerte, ma inducesse effetti malefici (Kennedy, 1961). Con questa ipotesi identificò la reazione nocebo come una risposta intrinsecamente correlata con il soggetto e i suoi meccanismi di reazione, piuttosto che con caratteristiche o proprietà correlate alla sostanza di per sé.

Dopo l'introduzione di questa prima ipotesi furono numerosi gli studi atti a dimostrarla, con un interesse sempre maggiore e conseguentemente una produzione letteraria altrettanto in crescita, soprattutto negli ultimi 10 anni, ma questo primo articolo di Kennedy resta ancora uno dei più citati dalla letteratura scientifica sull'argomento.

Una delle più longeve e prolifiche associazioni presenti nei vari studi, è quella tra effetto nocebo e dolore. Uno dei primi studi consistette proprio nell'indurre cefalea in soggetti a cui era stato detto che una corrente elettrica, in realtà inesistente, stava passando attraverso la loro testa. Più di due terzi del campione, purtroppo limitato, di 34 studenti universitari ha riferito cefalea e le segnalazioni avvenivano indipendentemente dal fatto che le istruzioni enfatizzassero sull'effetto cefalalgico della corrente o che l'enfasi fosse posta su un compito percettivo, presentando il mal di testa solo come possibile effetto collaterale (Schweiger e Parducci, 1981).

In seguito vennero introdotti i costrutti lessicali di 'analgesia da placebo' e 'iperalgia da nocebo' e i relativi studi sul dolore, che restano tuttora quelli maggiormente decisivi nell'ambito dell'effetto nocebo primario. Va chiarito che con analgesia da placebo si intende il fenomeno per cui un individuo sperimenta una diminuzione o un'estinzione della sensazione dolorifica come conseguenza di un effetto placebo. Con iperalgesia da nocebo si intende invece l'intensificarsi del dolore, o della sensibilità al dolore, a seguito di un effetto nocebo (Colloca e Benedetti, 2007).

Poi, con i primi studi incentrati sull'osservazione degli effetti collaterali nocebo negli studi controllati con placebo, effettuati per malattie prevalentemente asintomatiche, sono emersi dati su incidenza e natura dei sintomi avversi di questa particolare casistica. In particolare si mostrò che gli effetti collaterali nocebo fossero riferiti dai pazienti in misura pari, se non addirittura superiore, agli effetti collaterali riportati da coloro che assumevano il farmaco attivo. Fu evidenziato anche che i sintomi nocebo comunemente riferiti erano generalizzati e diffusi, come sonnolenza, nausea, affaticamento, insonnia e cefalea (Herzhaft, 1969).

In antropologia ci furono tentativi di porre fenomeni culturali ed etnici, ad esempio la 'morte voodoo', morte psicogena ritenuta mistica in alcune culture del mondo, come possibili esempi di effetti nocebo (Helman, 1985), ma per il momento le evidenze empiriche restano insufficienti (Balant e Balant-Gorgia, 2000).

La portata della ricerca riguardo l'effetto nocebo sembra comunque ristretta se paragonata a quella sull'effetto placebo, ma bisogna tener presente degli importanti limiti etici di cui risente, logicamente più consistenti. Infatti, se per l'effetto placebo si parla sempre di indurre benefici, per produrre risposte nocebo è necessario passare per forza da una procedura stressante e ansiogena e produrre consapevolmente peggioramenti reali, più o meno temporanei. Tali limiti sono più rigidi anche per via della sua entrata in gioco tardiva, in un contesto scientifico dove dibattiti e vincoli etici erano già ben consolidati. Inoltre, i risvolti applicativi di cui è stato rivestito l'effetto placebo nell'ambito degli studi clinici, ha comportato un'ovvia maggiore concentrazione dell'interesse scientifico sul suddetto.

1.3 Uso contemporaneo dei termini

Con una breve scorsa della letteratura attuale su placebo e nocebo si nota una diversità nell'uso della terminologia ancora molto marcata. Forse per la loro storia travagliata, i termini sono sempre stati usati con un forte margine di ambiguità. Ciò può tradursi in fraintendimenti e ostilità per chi legge, rallentato nella pronta comprensione dei testi scientifici, e per chi scrive, con ripercussioni sull'esito delle ricerche stesse. Una buona definizione dovrebbe basarsi sì su fattori storici, linguistici e dinamici, ma anche euristici, per facilitare la comprensione ai fruitori dei testi.

Prima di addentrarsi in una breve catalogazione dei differenti usi, sembra doveroso specificare che molti autori non adottano la terminologia relativa a 'nocebo', preferendo termini come 'effetto placebo negativo' o 'eventi avversi al placebo', di fatti non riconoscendo gli effetti placebo e nocebo come fenomeni distinti (Shapiro, 1968). Su questa scia, quando, come accade maggiormente, con 'effetto placebo' ed 'effetto nocebo' si intendono i fenomeni piuttosto che i risultati, risulta impreciso definirli contrari. Sebbene la retorica dei due fenomeni opposti sia molto popolare, sarebbe forse più utile concettualizzarli come un unico fenomeno, attraverso il quale a partire da sostanze, interventi o trattamenti inerti di varia natura si provoca una modifica nello stato psicofisico del soggetto, positiva o negativa in base alla natura della sostanza di partenza e/o del sistema di credenze interveniente. Probabilmente per via della mancanza di un modello teorico univoco atto a spiegare la psicologia e la neurobiologia di questi fenomeni, come si vedrà meglio nel corso del prossimo capitolo, definire i confini della questione risulta difficile e infruttuoso.

Già Arthur Shapiro (1968) ha riscontrato, e documentato, come definizioni inadeguate di 'placebo' ed 'effetto placebo' abbiano portato a conclusioni errate e ostacolato la ricerca. Ad esempio ha sottolineato l'importanza di includere tra i possibili placebo anche trattamenti non farmacologici, come quelli chirurgici o psicoterapeutici, dal momento che alcuni pazienti possono rispondere positivamente o negativamente a seconda del tipo di stimolo placebo. Se il termine 'placebo' si riferisce solo alle sostanze farmacologiche, il meccanismo sottostante potrebbe essere mal interpretato o offuscato, influenzando negativamente le ricerche future. Da qui egli sostiene che la predisposizione al placebo sia universale e che riconoscere l'importanza di questa variabilità dello stimolo è un prerequisito per il suo studio, motivo per cui non si può prescindere da una buona definizione euristica del termine, che sia più ampia e consenta un'analisi più completa e accurata del fenomeno. Sebbene alcune misure siano state adottate in questa direzione, ciò non è ancora sufficiente per evitare possibili danni nella ricerca.

Tra tutti, 'Nocebo' è attualmente il termine con la maggior variabilità di utilizzo. Viene sia

inteso come semplice abbreviazione di ‘effetto nocebo’, o anche di ‘reazione nocebo’, sia identificato con i sintomi negativi, anche chiamati ‘eventi avversi’ (EA). Inoltre viene anche usato per riferirsi alla sostanza inerte o al trattamento di partenza per cui l’effetto nocebo si è verificato. Ne consegue che trovando il termine da solo, si debba estrapolare dal contesto che cosa esso stia effettivamente a significare. Di seguito verranno riportati esempi a riguardo:

‘Nocebo è il fenomeno opposto al placebo’ (Koshi e Short , 2007)

‘Nocebo è un concetto terapeutico con cui ci si riferisce a sintomi spiacevoli attribuiti dal paziente a un farmaco, a causa di un'anticipazione negativa’ (Yavropoulou e al., 2023)

‘Con nocebo si intendono gli eventi avversi (EA) legati all’aspettativa negativa che il trattamento medico probabilmente danneggerà invece di guarire e che possono essere misurati in studi clinici randomizzati controllati (RCT) con placebo’ (Zis, Shafiq e Mitsikostas, 2017)

‘Il termine ‘nocebo’ è stato usato per indicare una sostanza o una procedura inerte destinata a creare aspettative negative’ (Colloca e Miller, 2011)

Un utile espediente per risolvere l’ambiguità, in alternativa all’adottare una versione comune, sarebbe usare il termine solo associato ad un altro che ne chiarisce il significato. Pratica riscontrata in moltissimi autori, e sempre più diffusa di recente, è quella di utilizzare costrutti come ‘nocebo phenomena’ per indicare il fenomeno nocebo, in alternativa ad ‘effetto nocebo’, o al più datato ‘reazione nocebo’, e come ‘risposta nocebo’, ‘eventi avversi nocebo’ o ‘effetti collaterali nocebo’ per meglio specificare i sintomi riscontrati correlati al fenomeno. In alternativa a ‘nocebo’ usato per indicare la sostanza o il trattamento inerte, possibili opzioni sono ‘sostanza/trattamento nocebo’ o anche, come maggiormente usato, ‘placebo’, dal momento che la definizione di quest’ultimo non ne specifica la natura benefica degli effetti.

Questa tendenza all’uso di ‘nocebo’ solo come aggettivo si ritrova anche nell’ultima ‘Annual Review of Pharmacology and Toxicology’, dove il termine non compare mai da solo, ma sempre associato ad una moltitudine di altri termini, tra cui, oltre a quelli precedentemente citati, anche ‘informazioni’, ‘rispondenti’, ‘responsività’, ‘allodinia’, ‘impatto’, ‘fattori’ (Colloca, 2024). Ogni costrutto lessicale ha così un significato univoco. ‘Risposte nocebo’, ad esempio, identifica solo le risposte avverse osservate in un gruppo placebo di uno studio controllato randomizzato (Colloca, 2024).

Ci sono poi diverse differenziazioni semantiche da considerare. Tra le più rilevanti ci sono quelle tra ‘placebo/nocebo puro’ e ‘placebo/nocebo impuro’ e tra ‘effetti nocebo primari’ ed

‘effetti collaterali nocebo’. Con la distinzione puro/impuro, assimilabile a quella inattivo/attivo già esposta nei paragrafi precedenti e usata ora prevalentemente negli studi randomizzati con placebo, si differenzia tra una sostanza del tutto priva di effetti farmacologici, e una sostanza che è farmacologica, ma non ha effetti specifici per la malattia soggetta allo studio (Tandjung et al., 2014). La distinzione tra ‘effetti nocebo primari’ ed ‘effetti collaterali nocebo’, invece, è ben più utile nell’ambito degli studi controllati randomizzati, anche se spesso non viene specificata nei disegni sperimentali. Permette infatti di distinguere tra condizioni in cui il potenziale esito negativo è inquadrato come effetto principale del trattamento e condizioni in cui il focus è su un altro tipo di esito, di solito benefico ma raramente anche neutro, e secondariamente vengono anche indicati dei possibili esiti negativi (Faasse et al., 2019).

I disegni di effetto nocebo primario sono mirati ad aumentare le aspettative negative, senza il prospetto di un effetto benefico, al contrario, i disegni di effetto collaterale nocebo sono assimilabili ai trattamenti medici, in cui descrizioni e istruzioni per il trattamento suggeriscono che esiti avversi possano accompagnare il beneficio primario del trattamento. Di conseguenza, nello studio degli effetti nocebo, i ricercatori dovrebbero scegliere il disegno sperimentale appropriato sulla base della circostanza applicata che desiderano comprendere. Un esempio di studio sull’effetto nocebo primario è lo studio di Benedetti e colleghi (1997) sul dolore post-operatorio. I ricercatori hanno informato i pazienti che un’iniezione, in realtà di semplice soluzione salina, avrebbe aumentato il dolore. Esempio di studio sugli effetti collaterali nocebo è invece lo studio di Neukirch e Colagiuri (2015), i quali hanno somministrato a partecipanti che soffrivano di insonnia un trattamento inerte per migliorare il sonno, con o senza l’indicazione che avrebbe potuto comportare anche uno specifico effetto collaterale, l’aumento o diminuzione dell’appetito.

Recenti evidenze suggeriscono che le manipolazioni nocebo come effetto primario e nocebo come effetto collaterale non producono risultati equivalenti, i sintomi sono infatti generalmente di maggiore entità nel caso del nocebo primario. Caplandies e colleghi (2017) hanno utilizzato un disegno sperimentale che metteva a confronto i due effetti nocebo e hanno scoperto che quando il dolore alla testa veniva descritto come effetto primario della stimolazione transcranica a corrente diretta, la cefalea era significativamente più probabile rispetto a quando veniva descritta solo come possibile effetto collaterale. Questi risultati indicano che le istruzioni sull’effetto nocebo possono produrre esiti diversi a seconda che l’effetto avverso sia descritto come primario o collaterale al trattamento, ne consegue che disambiguare la terminologia sia fondamentale sia per la fase progettuale che per la stesura della ricerca (Faasse et al., 2019).

Ci sono casi poi, in cui viene distinto tra placebo del primo tipo e placebo del secondo tipo, in base al soggetto che confida nell'efficacia del farmaco. Riportando dalla rivista di medicina interna dell'American College of Physicians: 'Il secondo tipo di placebo, quello che il medico crede sia un farmaco efficace ma che in seguito le indagini dimostrano essere sempre stato inerte, è la bandiera sotto la quale si può ascrivere gran parte della storia passata della medicina' (Houston, 1938). Questa differenziazione è ormai poco usata, ma in alcuni casi viene ripresa anche per il nocebo e la concettualizzazione dei suoi presupposti psicologici (Spiegel, 1997).

1.4 Lessebo: un neologismo utile?

L'etimologia della parola 'lessebo' sembra risalire ad una crasi tra la parola inglese 'less' e la parola 'placebo', ad intendere che l'effetto lessebo sia un effetto placebo che riduce, diminuisce gli effetti di una terapia. Di fatti, oltre al nocebo, un altro genere di placebo negativo.

La storia dell'effetto lessebo ha avuto inizio quando si è notato che il tipo di disegno sperimentale può influenzare l'ampiezza della risposta al trattamento negli studi clinici. In particolare sembra che la presenza di un gruppo placebo potrebbe indurre un effetto negativo non specifico chiamato 'effetto lessebo' (Lopez et al., 2022). L'ipotesi alla base è che, quando un placebo viene dichiarato essere una sostanza inerte in un consenso informato di uno studio clinico, l'indesiderata possibilità di esservi assegnati impatti negativamente sui partecipanti, che sperimentano quindi una riduzione dell'effetto benefico del farmaco (Mestre, 2020). Lopez e colleghi (2022) evidenziano, con dati a supporto, che quando degli inibitori del fattore di necrosi tumorale per l'artrite reumatoide vengono confrontati con un placebo, l'effetto terapeutico riscontrato è effettivamente minore di quando il confronto è con un biosimilare.

Metanalisi simili sono state fatte anche per altre tipologie di farmaci, tuttavia, anche cercando prima dell'introduzione del termine, esiste una scarsa letteratura sul modo in cui un soggetto reagisca alla possibilità di essere assegnato in cieco ad un placebo. In un sondaggio condotto negli studi di medicina generale, però, è emerso che il 40% degli intervistati non volesse partecipare a studi randomizzati controllati con placebo, la maggior parte temeva di non ricevere il farmaco in studio e che la propria condizione potesse peggiorare. Inoltre, tra coloro che erano disposti a partecipare a uno studio randomizzato controllato con placebo, ben il 66% non pensava che un placebo sarebbe stato utile (Chen e Johnson, 2009). Supponendo che queste credenze siano estendibili alla popolazione generale di pazienti, sembrerebbe legittimo pensare che abbiano un'influenza negativa su questi e sull'esito dei test farmacologici,

tuttavia per il momento l'effetto lessebo viene descritto solo in pochi studi su depressione, schizofrenia, Parkinson e artrite reumatoide (Mestre, 2020).

Se 'effetto lessebo' possa essere considerato un neologismo non è ancora sicuro, quel che è certo è che il termine non sia presente in dizionari o manuali specializzati, cosa che fa presumere che non sia stato ancora accettato ufficialmente dalla comunità scientifica. Parimenti, comprensibilmente data la novità del lemma, non ci sono disambiguazioni da proporre. L'unico elemento di discussione resta perciò la necessità dell'introdurre questo nuovo concetto, che potrebbe essere immaginato come un terzo fenomeno causato dall'interazione dei due fenomeni placebo e nocebo oppure un effetto placebo ridotto dall'influenza di un fenomeno nocebo. Per la sola teoria non vi è una palese esigenza, dal momento che appunto tale fenomeno non è distinguibile da un effetto nocebo, se non che per il fatto di essere originato dalle credenze sui placebo, ma non si può negare che sia stato utile identificarlo negli studi in cui si voleva porzionare questa componente rispetto al gruppo placebo (Mestre, 2020). Inoltre va considerato che se 'placebo' e 'nocebo' sono termini riscontrabili anche a sé stanti, 'lessebo' difficilmente avrebbe la stessa fortuna.

In conclusione, come evidenziato da questo capitolo, l'evoluzione semantica degli effetti placebo, nocebo e lessebo è complessa e profondamente intrecciata con la storia di questi fenomeni. Inoltre, come dimostrato dalla compresenza in letteratura di ancora molta confusione e incongruenze lessicali, è chiaro che non è ancora giunta ad un suo naturale punto di arrivo. Lavorare per raggiungere definizioni che siano univoche e basate sull'euristica gioverebbe molto alla ricerca scientifica, in particolare alla delineazione delle cause psicologiche alla base di questi fenomeni. Viceversa arrivare a un miglior modello teorico d'origine potrebbe giovare alle definizioni. Anche soltanto stabilire la loro concettualizzazione come fenomeni distinti o meno, potrebbe avere un grande impatto. A tal proposito il capitolo che segue tenta di dare una panoramica delle teorie psicologiche correlate più sostenute e fornire una breve sintesi anche dei presupposti neurobiologici maggiormente riscontrati come affini in letteratura.

CAPITOLO 2:

BASI TEORICHE E NEUROBIOLOGICHE

2.1 Processi psicologici di base

Come precedentemente introdotto, l'effetto nocebo comporta il presentarsi o l'amplificarsi di sintomi negativi non causati direttamente dalla somministrazione di un farmaco o una terapia, ma da fattori intervenienti prima psicologici e poi neurobiologici, strettamente collegati col soggetto. Le teorie psicologiche più accreditate individuano alla base di questo fenomeno l'intervento di aspettative negative e credenze proprie del soggetto, determinate da particolari stimoli a cui esso è esposto. Tali stimoli sono considerabili fattori chiave alla base delle aspettative e i più accreditati in base alla letteratura attuale sono: suggestione verbale, condizionamento ed esperienze pregresse, contesto sociale e apprendimento per osservazione. Per meglio spiegare questo concetto teorico è utile rifarsi al modello delle aspettative.

Secondo una prospettiva evuzionista, le aspettative possono essere considerate come credenze sulla conseguenza di un dato evento, finalizzate a creare risposte fisiologiche per preparare il corpo ad affrontare meglio l'evento previsto. Ad esempio, l'aspettativa di un risultato futuro e di una risposta futura può mantenere un individuo in uno stato emotivo e fisiologico responsivo, come avviene per il dolore, l'ansia e l'eccitazione sessuale (Kirsch, 1999). La teoria cognitiva sociale, poi, distingue tra aspettative di autoefficacia e aspettative di esito, definite rispettivamente come convinzioni riguardo le proprie capacità di portare a termine un comportamento con successo e come convinzioni generali sulla probabilità che un dato comportamento porti a un risultato specifico. Le aspettative di un risultato o di una risposta si formano invece attraverso le informazioni apprese attraverso esperienze personali e interazioni interpersonali che influenzano il risultato stesso (Bandura, 1977). L'ipotesi correlata, quindi, è che le aspettative di esito e di risposta dei soggetti siano alla base degli effetti nocebo che questi sperimentano e che creino un ponte tra processi cognitivo-affettivi e risposte fisiologiche, con possibile funzione preparatoria. Tuttavia l'unico dato certo è che un processo emotivo e cognitivo possa innescare risposte fisiologiche.

Le credenze del medico, inoltre, potrebbero rafforzerebbe l'impatto del fenomeno, concretizzandosi in una 'profezia che si autoavvera', formula con la quale si fa riferimento ad un bias cognitivo dove una previsione si avvera in virtù del fatto di essere stata postulata. Tali previsioni, infatti, guiderebbero la lettura della realtà del soggetto al punto che questi interpreta gli eventi o le intenzioni degli altri attraverso la lente di questa previsione e si comporta di

conseguenza, contribuendo col comportamento all'adempimento della suddetta previsione (Merton, 1948).

Di seguito verranno esposti i fattori chiave alla base del processo di creazione delle aspettative secondo la maggioranza degli studiosi dei fenomeni nocebo e lessebo. È doveroso precisare che la maggior parte degli studi presi in esame in questa sede si focalizzano sull'iperalgia da nocebo, ma, per quanto concerne i meccanismi eziologici base, i risultati sono intuitivamente ascrivibili anche a placebo e lessebo.

2.1.1 Suggestione verbale

Gli effetti nocebo possono derivare da istruzioni o suggerimenti verbali esterne che promuovono la formazione di aspettative negative nel soggetto. Tale tipologia di induzione è la preferita dalla ricerca sul nocebo primario, per la sua ovvia maggiore praticabilità, ne consegue che le evidenze a sostegno siano numerosissime. A tal proposito si rammenta lo studio di Schweiger e Parducci (1981) già proposto nel primo capitolo di questo elaborato, che sfruttava proprio la suggestione verbale.

In uno studio di Van Laarhoven e colleghi (2011) si è mostrato come l'intensità della suggestione vari l'intensità della risposta nocebo. Le suggestioni verbali negative progettate per generare aspettative di prurito o di dolore più elevate, si sono tradotte in effettive segnalazioni di prurito o dolore più elevati. L'evidenza sperimentale, inoltre, suggerisce che le aspettative negative suscitate dalle suggestioni verbali producano effetti nocebo di dimensioni maggiori rispetto agli effetti placebo generati dalle suggestioni verbali positive (Colloca, Sigaud e Benedetti, 2008).

2.1.2 Condizionamento

Il modello del condizionamento classico si basa sull'idea che risposte fisiologiche e comportamentali possano essere innescate in un secondo momento, conseguentemente ad un processo di apprendimento. Tale apprendimento consiste nell'associazione tra uno stimolo incondizionato ed uno stimolo neutro, che diventa così stimolo o risposta condizionata (Hilgard e Marquis, 1940). Seguendo questo modello, quindi, i sintomi nocebo potrebbero essere risposte condizionate di un processo di apprendimento avvenuto mediante esperienze negative vissute in prima persona o anche osservate in altri soggetti.

La ricerca ha dimostrato che, come per la suggestione verbale, anche i paradigmi di apprendimento-condizionamento possono produrre risposte nocebo, dando così credibilità a questa teoria. In uno studio di Bajcar e colleghi (2020), viene addirittura valutato il ruolo del

condizionamento classico senza il coinvolgimento dell'aspettativa cosciente relativamente all'iperalgia da nocebo. I partecipanti che non erano stati informati sulla relazione tra dolore e stimoli di colore, hanno sperimentato più dolore in relazione agli stimoli nocebo che agli stimoli di controllo. I dati indicherebbero quindi, che la consapevolezza dell'atto di associazione ed apprendimento non sia cruciale per la formazione di risposte nocebo condizionate, anzi che queste siano più intense quando l'aspettativa non è cosciente.

Recenti ricerche sull'attivazione neurale hanno dimostrato che il condizionamento inconscio modula in modo diverso gli effetti placebo rispetto ai nocebo (Jensen et al., 2015). A partire da queste evidenze Blasini e colleghi (2017) avanzano un'ipotesi su base evuzionista. Essi sostengono che le risposte nocebo e le risposte placebo possano rappresentare due percorsi opposti che coesistono nell'organismo. Il primo favorirebbe meccanismi percettivi che si attivano per prevenire eventi pericolosi ed esiti negativi, mentre il secondo comportamenti appetitivi e di sicurezza (Blasini, Corsi, Klinger e Colloca, 2017).

2.1.3 Modeling e apprendimento sociale

Recentemente gli effetti nocebo sono studiati anche nell'ambito sociale, con interessanti prime osservazioni che fanno pensare che possano essere modellati dall'osservazione sociale e dall'apprendimento vicario. In uno studio di Vögtle e colleghi (2016), l'iperalgia da nocebo è stata indotta mediante l'osservazione sociale. I partecipanti hanno osservato un video che ritraeva un'attrice che provava più dolore dopo l'applicazione di un unguento e meno dolore quando non veniva applicato e, a seguito dell'applicazione di un unguento inerte, le valutazioni sul dolore riscontrato erano più alte nella condizione di nocebo rispetto a quella di controllo, cosa che suggerisce una percezione potenziata del dolore legata all'osservazione sociale (Vögtle, Kröner-Herwig e Barke, 2016).

Tale fenomeno di modeling sociale, che come visto concorrerebbe all'effetto nocebo, potrebbe essere indotto anche massivamente attraverso i molteplici mezzi di comunicazione contemporanei, quindi rappresenta un potenziale fattore di rischio da non sottovalutare. Un caso emblematico riportato è quello relativo al cambio di formulazione del farmaco Eltroxin in Nuova Zelanda. Con l'introduzione delle nuove compresse, a seguito di una campagna screditatoria da parte dei media televisivi e radiofonici e alla diffusione di informazioni dettagliate sugli effetti collaterali, avvenuta in tutto il Paese, il numero di segnalazioni di eventi avversi è aumentato drasticamente (Faasse, Cundy e Petrie, 2009).

2.1.4 Caratteristiche psicologiche associate

Fattore associato, ma soggetto a grande variabilità interpersonale, è il livello di ansia percepita. Se un certo livello di preoccupazione per il futuro è comune ed accettabile, l'ansia anticipatoria implica un livello di preoccupazione eccessivo, spesso debilitante, che tende a concentrarsi su risultati negativi e correla a sintomatologia fisiologica avversa. Ci sono evidenze di come l'ansia anticipatoria per un dolore imminente possa anche trasformare uno stimolo tattile in uno stimolo dolorifico (Grupe e Nitschke, 2013), ciò suggerisce che essa, come fattore aggiuntivo, possa svolgere un ruolo nell'effetto nocebo.

Per quanto riguarda poi, il ruolo delle emozioni sembra che, nonostante in numerosi studi venga considerato quasi scontato il ruolo giocato dalla paura e dalla paura del dolore nella formazione delle aspettative negative, spesso anche con conclusioni a favore di questa ipotesi (Colloca e Miller, 2011), in altri, in cui i partecipanti venivano differenziati in due gruppi con bassi o alti livelli di paura del dolore, i risultati ottenuti sembrano suggerire che nessuna delle due sia coinvolta nell'iperalgnesia nocebo, indotta dal condizionamento classico, in quanto non si sono riscontrate sostanziali differenze in termini di impatto dell'effetto nocebo tra i due gruppi (Bajcar, Adamczyk, Wiercioch-Kuzianik e Babel, 2020).

Numerosi studi hanno poi cercato di rispondere alla domanda relativa alla possibile esistenza di una qualche predisposizione genetica al manifestare risposte nocebo e su una possibile correlazione con disturbi d'ansia generalizzata, tuttavia attualmente non è dimostrato che un individuo che manifesta una risposta nocebo ad un trattamento manifesterà una risposta nocebo a qualsiasi altro trattamento, ovvero, non esiste un tratto o una propensione fissa alla risposta al nocebo (Blasini et al., 2017).

Diversi studi poi hanno esplorato la prevedibilità delle risposte individuali nocebo, analizzando altri fattori di personalità psicologici come pessimismo, ansia e catastrofizzazione, provando a ricollegarli agli effetti nocebo, tuttavia qui i risultati sono spesso contrastanti e di scarsa utilità (Vögtle, Barke e Kröner-Herwig, 2013).

2.2 Basi Neurobiologiche delle risposte nocebo

Come traspare dal paragrafo precedente, processi psicologici ancora non del tutto chiari sono alla base dell'effetto nocebo. Tali processi si traducono però inevitabilmente in modificazioni sul piano biochimico o fisiologico misurabili. In ricerca sono stati numerosi, soprattutto recentemente, sia i riscontri a conferma della presenza dell'effetto nocebo, sia quelli

a chiarimento dei relativi processi neurobiologici, tuttavia, in mancanza di una sintesi esaustiva dei risultati, già di base poco comparabili per via dell'enorme diversità di metodi di indagine e approcci usati nei vari studi, non si riesce ad avere un inquadramento chiaro. Ciò è sicuramente dovuto anche alla natura complessa del fenomeno, come all'attualità dell'ambito di ricerca. Nell'ambito dell'analgia da nocebo tuttavia si riescono a trovare un gran numero di osservazioni, di seguito se ne propone un breve sunto.

Grazie alla PET, tecnica di imaging funzionale, si è potuto notare come soggetti sperimentali che hanno risposto al nocebo hanno mostrato una diminuzione delle attivazioni del sistema dopaminergico mesolimbico e del sistema oppioide. Il sistema dopaminergico ha mostrato una riduzione dell'attività in aree cerebrali come i gangli basali ventrali, mentre il sistema oppioide endogeno ha mostrato una riduzione dell'attività nella corteccia cingolata anteriore rostrale e subgenuale, nella corteccia orbito-frontale, nelle insule anteriori e posteriori, nel talamo mediale, nel nucleo accumbens, nell'amigdala e nell'area periacqueduttale. Le aree cerebrali coinvolte in questi fenomeni fanno parte del circuito tipicamente implicato nelle risposte di ricompensa e nel comportamento motivato (Scott et al., 2008).

Tra i cambiamenti fisiologici risulta anche l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA) e del sistema della colecistochinina, correlati a cambiamenti relativi agli stati d'ansia e alla regolazione del dolore (Blasini et al., 2017). A tal proposito, scoperta recente è come la proglumide, un antagonista della colecistochinina, blocchi questi effetti nocebo senza effetti sul cortisolo e sull'ormone adrenocorticotropo, evidenziando ruolo diretto della colecistochinina nell'effetto iperalgesico nocebo (Benedetti, Amanzio, Vighetti e Asteggiano, 2006).

I cambiamenti neurofisiologici registrati nel cerebrale tramite risonanza magnetica funzionale includono un aumento dell'attività della corteccia insulare, dell'ippocampo, dell'area grigia periacqueduttale e del corno dorsale ipsilaterale, così come e una minore connettività tra la corteccia cingolata anteriore e il giro fusiforme (Blasini et al., 2017).

Infine, registrazioni tramite elettroencefalografia, tecnica di imaging per sondare i correlati elettrofisiologici con elettrodi posti sul cranio, hanno mostrato un aumento dei livelli di onde alpha a bassa frequenza, 8-10 Hz, associate al dolore indotto dal nocebo (Albu e Meagher, 2016).

CAPITOLO 3

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE E PROSPETTIVE FUTURE

3.1 Per la ricerca

Negli studi clinici, l'effetto nocebo si manifesta con una riduzione del miglioramento o con un aumento della frequenza degli eventi avversi, sia nel gruppo placebo che in quello di trattamento e in entrambi in casi questo può rappresentare un limite per la ricerca. Se il fenomeno nocebo non viene adeguatamente considerato e controllato, in fase di progettazione e sperimentazione, i dati e i risultati possono infatti risultarne distorti. Gli effetti collaterali possono venire riportati sovrastimati, o senza avere una correlazione col trattamento focus della ricerca, mentre l'efficacia del farmaco può venire sottostimata. Nonostante ciò l'effetto nocebo, a differenza dell'effetto placebo, è poco discusso nel contesto degli studi clinici ed è sotto-riconosciuto dai ricercatori (Wartolowska, 2019). È importante perciò riconsiderarne l'importanza del nocebo ed estendere il controllo con placebo in tal senso, per meglio verificare l'efficacia del trattamento attivo, come per isolare la sua dannosità. Senza operare tale confronto, tutti gli eventi avversi possono essere erroneamente attribuiti all'elemento attivo del trattamento (Wartolowska, 2019).

L'errata attribuzione di eventi avversi alla terapia coinvolge sia sintomi specifici che sintomi aspecifici e generici. In una revisione di Mahr e colleghi (2017) si stima che fino al 97% degli eventi avversi non specifici riportati negli studi randomizzati controllati con placebo, non sia strettamente correlato al trattamento assunto, ma piuttosto sia frutto di un effetto nocebo. Una meta-analisi di Amanzio e colleghi (2009), ha evidenziato invece come il tasso di eventi avversi specifici di farmaci per l'emicrania fosse elevato anche nei gruppi placebo, suggerendo che la variabile nocebo ricoprisse un ruolo determinante. I sintomi avversi infatti, corrispondevano a quelli specifici resi noti del farmaco contro cui il placebo è stato confrontato.

Un altro problema legato al fenomeno negli studi clinici è il ritiro dalla partecipazione. Spesso infatti, ciò può essere dovuto al verificarsi di effetti nocebo. Un esempio è lo studio di Myers et al. (1987), dove si è riscontrato che l'inclusione, in due dei tre centri, dei possibili effetti collaterali gastrointestinali nei moduli di adesione ha comportato un aumento di sei volte del numero di soggetti che si ritirano dallo studio a causa di sintomi gastrointestinali minori rispetto all'altro centro. Da notare è che i dati dei tre centri relativi alle complicanze gastrointestinali gravi riscontrate, come ulcera peptica o sanguinamento, siano simili, elemento che suggerisce che l'effetto nocebo giochi un ruolo principalmente negli

eventi avversi di natura più moderata (Myers et al., 1987). È stato registrato un caso, tuttavia, in cui un soggetto, durante uno studio clinico, dopo aver ingerito 29 capsule di un placebo inerte, che riteneva essere un sovradosaggio del farmaco attivo, ha sperimentato sintomi abbastanza gravi da richiedere l'ospedalizzazione e l'intervento medico. Una volta rivelata la vera natura delle capsule, i sintomi avversi sarebbero poi rapidamente diminuiti (Reeves, 2007). Potrebbe rivelarsi un utile risvolto per la ricerca tentare di fare luce sui fattori intervenienti per cui i sintomi possono aggravarsi fino a tal punto e sull'incidenza di tale particolare casistica rispetto alla popolazione media. In ogni caso, una maggiore attenzione agli effetti nocebo gioverebbe sicuramente sul tasso di partecipazione agli studi clinici.

In conclusione l'accresciuto riconoscimento della loro importanza e l'aumento della ricerca sperimentale per comprendere come si formino gli effetti nocebo hanno sollevato la necessità di considerare le decisioni metodologiche che i ricercatori devono affrontare nello studio dell'effetto nocebo. La ricerca futura trarrebbe beneficio da un'attenta selezione del disegno dello studio e una valutazione degli esiti che tenga conto del fenomeno nocebo.

Per quanto invece concerne l'effetto lessebo, anche se il suo ruolo ed impatto in ambito clinico è ancora tutto da definirsi, è certo che sia strettamente collegato con la ricerca. La sua stessa manifestazione è subordinata alla presenza di un gruppo placebo, condizione che si crea unicamente negli studi clinici randomizzati controllati con placebo. I soggetti che partecipano a uno studio di questo tipo e che hanno una preferenza per un trattamento attivo, possono sperimentare un effetto terapeutico o una "demoralizzazione risentita", a seconda della loro convinzione di essere stati assegnati o meno al trattamento preferito. Tali esperienze possono avere implicazioni nei risultati degli studi clinici (Adamson et al., 2008).

Lo studio di riferimento che ha utilizzato per la prima volta il termine effetto lessebo è una meta-analisi di dati aggregati che ha incluso 90 studi randomizzati controllati in doppio cieco di antidepressivi per la depressione maggiore. Gli autori hanno riscontrato che i tassi medi di risposta e remissione agli antidepressivi erano più alti negli studi senza placebo e in quelli controllati con placebo con un numero maggiore di gruppi di trattamento attivo (Sinyor et al., 2010). Sulla base di questi dati, è stata avanzata l'ipotesi che l'uso di un placebo negli studi randomizzati controllati possa essere deleterio per l'esperienza dei partecipanti, con il corollario di un impatto negativo

sulle aspettative di beneficio dei pazienti e, in ultima analisi, una riduzione dell'efficacia misurata di un trattamento attivo (Sinyor et al., 2010).

In un altro studio i ricercatori hanno cercato di valutare l'incidenza dell'effetto lessebo nella prospettiva di beneficio correlata a farmaci per la depressione. Hanno assegnato casualmente i partecipanti a un disegno di studio controllato con placebo oppure a uno studio controllato con farmaco attivo, per poi informarli di quale fosse la loro assegnazione, pur mantenendoli ciechi rispetto al trattamento finale. Con queste condizioni, l'entità attesa del miglioramento è risultata più elevata nei soggetti assegnati allo studio controllato con il farmaco attivo (Rutherford et al., 2010). Successivamente questa maggiore aspettativa iniziale di beneficio è stata correlata anche ad un più consistente miglioramento dei sintomi depressivi (Rutherford et al., 2013).

Un progresso critico nel campo sarà l'identificazione dei fattori che modulano in modo coerente la prevalenza e l'entità degli effetti lessebo per determinare innovazioni nella progettazione degli studi clinici e contribuire in modo decisivo a interpretare e valutare i risultati di efficacia, sicurezza e tollerabilità degli interventi terapeutici (Mestre, 2020).

3.2 Per la pratica

Nella pratica clinica, una risposta nocebo può portare a una mancanza di aderenza e, in ultima analisi, a un fallimento del trattamento con costi aggiuntivi per l'assistenza e un impatto negativo sulla salute generale dei pazienti. La natura del rapporto paziente-medico può modulare la risposta nocebo. Tradizionalmente, questo rapporto si è sempre basato su una fiducia a senso unico, la cura era una cura silenziosa, dove l'autorità del medico non veniva messa in discussione e la corretta divulgazione delle possibili complicazioni di un trattamento medico raramente veniva tenuta in considerazione (Eth, 1985). Soltanto di recente, complice il progresso di scienza e medicina e delle conoscenze in questi campi, i tentativi giuridici di dare più voce ai pazienti hanno preso forma attraverso la dottrina del consenso informato. Se questo ha costituito una valida risposta all'esigenza di maggiore autonomia e libertà di scelta per i pazienti, ha però circoscritto in modo restrittivo il "privilegio terapeutico" di non fornire informazioni per i clinici, rendendo così molto più difficile limitare i danni provocati dagli effetti nocebo (Berg, Appelbaum, Lidz e Parker, 2001).

L'obbligo dei medici di trasmettere informazioni veritiere e complete ai pazienti li pone di fronte ad una sfida comunicativa piuttosto consistente, per cui ancora non esistono linee

guida chiare o convenzioni universalmente accettate. Attenersi inadeguatamente agli obblighi del consenso informato, però, potrebbe risultare meno etico che non attenersi affatto. Come dimostrato dalla ricerca sul nocebo infatti, la comunicazione degli effetti collaterali ai pazienti aumenta la probabilità di sperimentarli, quindi non ricevere informazioni relative a questi potrebbe essere nel loro interesse. D'altro canto, anche comunicare ai pazienti i benefici e i rischi degli interventi terapeutici raccomandati, in modo che possano decidere autonomamente, alla luce delle loro preferenze e dei loro valori è fare il loro interesse. Ne consegue che l'obbligo di ottenere il consenso informato è potenzialmente in conflitto con l'obbligo dei medici di ridurre al minimo i rischi dalla pratica terapeutica, compresi quelli derivanti da effetto nocebo (Miller e Colloca, 2011). Attualmente la ricerca a riguardo è ancora poca, ma si possono trovare in letteratura spunti e proposte interessanti per trovare compromessi vantaggiosi a metà strada tra questi due aspetti, che sarebbe molto utile vagliare approfonditamente per il futuro della pratica clinica.

Una prima risposta a questo dilemma potrebbe venire dal 'framing', inteso come pratica di selezionare e presentare le informazioni, enfatizzando certi aspetti e trascurandone altri, in modo tale da influenzarne la percezione. In questo caso vorrebbe dire fare maggiore attenzione alle modalità di divulgazione delle informazioni sugli effetti collaterali, sfruttando i dati delle ricerche a nostra disposizione per la scelta dell'approccio comunicativo ottimale. Sappiamo infatti che, a seconda di come le informazioni vengo presentate al paziente, la probabilità statistica di imbattersi in effetti collaterali nocebo e la loro intensità varia anche di molto. In particolare il framing positivo, il presentare le informazioni positivamente, quindi concentrandosi sulla maggioranza dei pazienti che non sperimentano l'effetto collaterale, potrebbe essere più vantaggioso del framing negativo, il presentarle negativamente, quindi concentrandosi sulla minoranza di pazienti che sperimentano un particolare effetto collaterale. In uno studio di O'Connor, Pennie e Dales (1996), i pazienti sottoposti a vaccino a cui era stata comunicato la percentuale di pazienti che non aveva sperimentato effetti collaterali nei test, hanno riportato un'incidenza significativamente inferiore tali effetti rispetto ai pazienti a cui è stata comunicata la percentuale di pazienti che hanno riportato effetti collaterali. Il suddetto esperimento, tuttavia, aveva come obiettivo esaminare l'influenza del framing positivo o negativo sulle aspettative, riguardo gli effetti collaterali, e sulle decisioni, riguardo al vaccinarsi, non direttamente sulle risposte nocebo (O'Connor et al., 1996).

Altra opzione che riscuote un certo consenso è la tecnica di "occultamento autorizzato", approccio secondo il quale ai pazienti a cui viene prescritto un determinato farmaco, verrebbe

chiesto se sono disposti ad accettare di non ricevere informazioni su alcuni tipi di effetti collaterali a fronte di una minimizzazione del rischio di riscontrarli. Tuttavia è opinione diffusa che la scelta di questo approccio debba comportare comunque il non occultamento di effetti collaterali potenzialmente molto dannosi o irreversibili, al fine di tutelare la libera scelta del paziente. Con effetti collaterali di questa portata, inoltre, è comunque improbabile che le aspettative negative rappresentino da sole un contributo sufficiente perché si presentino, quindi nasconderli non comporterebbe ugualmente alcun beneficio. Al contrario, l'occultamento autorizzato può essere appropriato per effetti collaterali relativamente lievi e transitori (Colloca e Miller, 2011). Un paziente che sceglie di non sapere però, sta operando una scelta a priori e correrà sempre il rischio di assumere un farmaco o subire un trattamento non in linea con le proprie preferenze, uno che a posteriori non avrebbe accettato. Questo rende questa opzione subottimale ai fini della tutela dell'autonomia del paziente, pur fornendo una soluzione tecnicamente etica, in quanto sarebbe il paziente a scegliere consapevolmente di limitare la propria autonomia.

Colloca e Miller (2011) propongono come soluzione per ridurre questa componente, l'introduzione di un questionario per i pazienti in merito ai tipi di effetti collaterali che ritengono opportuni o inappropriati occultare e al loro atteggiamento generale verso la pratica, così da fornire al medico linee guida ad personam su cosa e come occultare. Idea simile è quella di Wells e Kaptchuk (2012), che sostengono che il conflitto tra consenso informato ed esclusione della componente malefica nocebo potrebbe essere risolto riconoscendo che gli eventi avversi non godano di una chiara "verità" bianca o nera. La loro proposta è un approccio pratico per ridurre al minimo gli effetti nocebo, pur mantenendo l'autonomia del paziente, attraverso un "consenso informato contestualizzato", in cui le informazioni divulgate vengono adattate in modo da ridurre gli effetti collaterali nocebo indotti dall'aspettativa, preservando al contempo il rispetto dell'autonomia e della verità per il paziente. La nozione di consenso contestualizzato terrebbe in conto di quante e quali informazioni il paziente desidera conoscere, con un giusto compromesso tra l'autonomia del paziente e un paternalismo irrealistico (Wells e Kaptchuk, 2012).

Un'ulteriore proposta è quella di educare il paziente. Una revisione sistematica di pazienti con dolore cronico ha dimostrato che la formazione da parte di un farmacista, che forniva nozioni generali su trattamento del dolore, con o senza farmaci, su registrazione dei possibili effetti collaterali dei farmaci e una guida in caso di loro insorgenza, riduceva consistentemente il numero di effetti collaterali segnalati (Bennett et al., 2011). Gli autori

giungono però alla conclusione che gli interventi educativi forniti, sebbene sembrano ridurre gli eventi avversi e migliorare la soddisfazione, non abbiano una chiara influenza benefica sull'intensità del dolore. La loro analisi suggerisce che il ruolo dei farmacisti possa essere importante, ma è necessaria una comprensione e una valutazione più approfondita delle componenti attive di questi interventi nell'ambito di studi clinici prima di poterne raccomandare una più ampia implementazione nella pratica clinica (Bennett et al., 2011).

In base a questa breve analisi, al fine di una pratica clinica meno soggetta ai rischi correlati a effetti nocebo ed effetti collaterali nocebo, si potrebbero identificare come obiettivi futuri sia la diffusione di una maggiore consapevolezza tra il personale medico dell'impatto del modello comunicativo adottato, sia un approfondimento della ricerca scientifica delle proposte presentate. Inoltre, si potrebbe anche avviare la discussione sul ruolo dei foglietti illustrativi, obbligatori per legge, ma, in quanto fonti di informazioni, comunque considerabili potenzialmente capaci di influenzare negativamente il lettore a seconda della modalità comunicativa adottata.

Non esiste al momento letteratura che correli effetto lessebo e pratica clinica, in quanto il fenomeno è stato analizzato solo relativamente agli studi clinici, tuttavia si può supporre che il suo potere attenuante si manifesterebbe anche nel caso in cui un paziente creda di star ricevendo un placebo dal suo medico curante. A quel punto però una disambiguazione rispetto all'effetto nocebo si rivelerebbe necessaria.

CONCLUSIONI

Si è visto come negli ultimi anni lo studio sugli effetti placebo e nocebo si sia arricchito di sfaccettature sia in termini teorici che pratici, con una ricerca sempre maggiore di fattori di influenza e ambiti influenzati. Manifestazione di questa tendenza è anche l'insorgere di una terminologia più dettagliata e di nuovi concetti, quali 'lessebo'. Emblematico dei risvolti sul pubblico generalista, è il caso di 'aicebo', un neologismo coniato dal giornalista Massimo Sideri a partire dall'acronimo 'AI', intelligenza artificiale, e la parola 'placebo'. Il neologismo dovrebbe identificare un fenomeno tale per cui la percezione dell'intervento di un'intelligenza artificiale, anche se assente, influenza l'esperienza o le aspettative di una persona con un conseguente impatto psicologico ('aicebo', n.d.).

Questo elaborato, tuttavia, si è limitato all'ambito scientifico, ambito in cui le misurazioni hanno un peso maggiore sulle ipotesi. Dopo aver messo in luce ambiguità e differenziazioni emerse a seguito di tale ampliamento, sono state mostrate evidenze di come ciò impatti negativamente sul già limitato bagaglio di conoscenze a cui si attinge e sia motivo di confusione per la ricerca correlata.

Conoscere gli effetti nocebo e lessebo, come visto, dovrebbe essere finalizzato ad evitarli, dal momento che non sembrano apportare alcun valore aggiunto in nessun ambito. Nonostante ciò, si è visto come gli effetti nocebo e lessebo attualmente siano ancora troppo trascurati per essere degli indiscutibili agenti di distorsione per la ricerca. Sarebbe opportuno approfondirne lo studio perché si possa arrivare ad una stima più affidabile di effetti terapeutici e collaterali di farmaci e trattamenti.

Una stima poco realistica e rappresentativa del loro potere in ricerca infatti, comporta a cascata un ulteriore ampliamento della distorsione nella pratica, a svantaggio del paziente, beneficiario ultimo della catena. Effetti terapeutici sottostimati in partenza infatti, potrebbero condurre ad un sovradosaggio fuori dal contesto sperimentale. Parimenti, una sovrastima degli effetti collaterali, comunicati quindi già aumentati al paziente, si tradurrebbe in suggestione verbale e aspettative negative, che a loro volta potrebbero dare origine al fenomeno nocebo, ampliando la possibilità di eventi avversi e attenuando il potere terapeutico dei farmaci. Una stima ridimensionata degli effetti collaterali sarebbe anche utile ad alleviare il peso etico e ridurre le controversie sul tema.

In definitiva ampliare lo studio di questi effetti gioverebbe alla ricerca come alla pratica clinica, ma già da questo momento, tenerli maggiormente in considerazione potrebbe fare un enorme differenza.

BIBLIOGRAFIA

- Adamson, S. J., Bland, J. M., Hay, E. M., Johnson, R. E., Jones, G. T., Kitchener, H., Moffett, J. A. K., Macfarlane, G. J., MacPherson, H., McLean, S., Nelson, L., Salisbury, C., Thomas, E., Tilbrook, H. E., Torgerson, D. J., Preference Collaborative Review Gr (2008). Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *British Medical Journal*, 337, 1-8. Article a1864. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1864>
- Albu, S., Meagher, M. W. (2016). Expectation of nocebo hyperalgesia affects EEG alpha-activity. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 109, 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.08.009>
- Amanzio, M., Corazzini, L. L., Vase, L., Benedetti, F. (2009). A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*, 146(3), 261–269. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.010>
- Houston, W. R. (1938). The Doctor himself as a therapeutic agent. *Annals of Internal Medicine*, 11(8), 1416–1425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-11-8-1416>
- American Psychiatric Association. (1964). *A psychiatric glossary; the meaning of words most frequently used in psychiatry*. 2d edition. p.58
- American Psychological Association. (n.d.). Nocebo. In *APA dictionary of psychology*. Retrieved February 10, 2024, from <https://dictionary.apa.org/nocebo>
- American Psychological Association. (n.d.). Placebo effect. In *APA dictionary of psychology*. Retrieved February 10, 2024, from <https://dictionary.apa.org/placebo-effect>
- American Psychological Association. (n.d.). Placebo. In *APA dictionary of psychology*. Retrieved February 10, 2024, from <https://dictionary.apa.org/placebo>

- Bajcar, E. A., Adamczyk, W. M., Wiercioch-Kuzianik, K., Bąbel, P. (2020). Nocebo hyperalgesia can be induced by classical conditioning without involvement of expectancy. *PloS one*, 15(5), e0232108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232108>
- Balant, L. P., Balant-Gorgia, E. A. (2000). Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 38(2), 47–52. <https://doi.org/10.5414/cpp38047>
- Bandura A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84(2), 191–215. <https://doi.org/10.1037//0033-295x.84.2.191>
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P., Borus, J. F. (2002). Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*, 287(5), 622–627. <https://doi.org/10.1001/jama.287.5.622>
- 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., Amanzio, M., Casadio, C., Oliaro, A., Maggi, G. (1997). Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*, 71(2), 135–140 [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)03346-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)03346-0)
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(46), 12014–12022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006>
- Bennett, M. I., Bagnall, A. M., Raine, G., Closs, S. J., Blenkinsopp, A., Dickman, A., Ellershaw, J. (2011). Educational interventions by pharmacists to patients with chronic pain: systematic review and meta-analysis. *The Clinical journal of pain*, 27(7), 623–630. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31821b6be4>
- Berg, J. W., Appelbaum, P. S., Lidz, C. W., Parker, L. S. (2001). *Informed consent : legal theory and clinical practice*. 2nd edition. Oxford University Press.

- Blasini, M., Corsi, N., Klinger, R., Colloca, L. (2017). Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain reports*, 2(2), e585. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000585>
- Caplandies, F. C., Colagiuri, B., Helfer, S. G., Geers, A. L. (2017). Effect type but not attribute framing alters nocebo headaches in an experimental paradigm. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, 4(3), 259–273. <https://doi.org/10.1037/cns0000130>
- Carmona, L. (2022). More, none, less therapeutic effect? Should we start talking about a 'lessebo' effect?. *Rheumatology Oxford, England*, 61(2), 486–487. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab747>
- Chaucer, G. (1386-1400). *The Merchant's Tale*. In Harvard's Geoffrey Chaucer Website. <https://chaucer.fas.harvard.edu/pages/merchants-prologue-tale-and-epilogue>
- Chen, G. F., Johnson, M. H. (2009). Patients' attitudes to the use of placebos: results from a New Zealand survey. *The New Zealand medical journal*, 122(1296), 35–46. PMID: 19652679
- Colloca, L. (2024). The Nocebo Effect. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 64, 171–190. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425>
- Colloca, L., Benedetti, F. (2007). Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Current opinion in anaesthesiology*, 20(5), 435–439. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3282b972fb>
- Colloca, L., Miller, F. G. (2011). The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosomatic medicine*, 73(7), 598–603. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182294a50>
- Colloca, L., Sigaudò, M., Benedetti, F. (2008). The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*, 136(1-2), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.006>

Duncan, A. (1770). *Elements of Therapeutics*. W. Drummond. Edinburgh. 2nd edition. p.82

Eth, S. (1985). Review of *The silent world of doctor and patient* [Review of the book *The silent world of doctor and patient*, by J. Katz]. *American Journal of Orthopsychiatry*, 55(4), 626–628. <https://doi.org/10.1037/h0098842>

Faasse, K., Cundy, T., Petrie, K. J. (2009). *Medicine and the Media*. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, b5613. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5613>

Faasse, K., Helfer, S. G., Barnes, K., Colagiuri, B., Geers, A. L. (2019). Experimental Assessment of Nocebo Effects and Nocebo Side Effects: Definitions, Study Design, and Implications for Psychiatry and Beyond. *Frontiers in psychiatry*, 10, 396. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00396>

Flaten, M. A., Simonsen, T., Olsen, H. (1999). Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosomatic medicine*, 61(2), 250–255. <https://doi.org/10.1097/00006842-199903000-00018>

Flaten, M. A., Simonsen, T., Waterloo, K., Olsen, H. (1997). Pharmacological classical conditioning in humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 12(4), 369-377. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(199707/08\)12:4%3C369::AID-HUP881%3E3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199707/08)12:4%3C369::AID-HUP881%3E3.0.CO;2-D)

Foster, F. P. (1892). *An illustrated encyclopaedic medical dictionary : being a dictionary of the technical terms used by writers on medicine and the collateral sciences, in the Latin, English, French and German languages*. D. Appleton and Company. New York. vol.4, p.2590.

Graves, T. C. (1920). Commentary on a case of hystero-epilepsy with delayed puberty: treated with testicular extract. *The Lancet*, 196(5075), 1134-1135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)00108-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)00108-8)

- Grupe, D. W., Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(7), 488–501. <https://doi.org/10.1038/nrn3524>
- Hays, I. (1863). *American Journal Medical Sciences*. Blanchard and Lea. Philadelphia vol. 46, p.21.
- Helman, C. (1985). Anthropology and Clinical Practice. *Anthropology Today*, 1(4), p.8. <https://doi.org/10.2307/3032683>
- Herzhaft, G. (1969). L'effet nocebo [The nocebo effect]. *L'Encephale*, 58(6), 486–503
- Hilgard, E. R., Marquis, D. G. (1940). *Conditioning and learning*. Appleton-Century
- Hinsie, L. E., Campbell, R. J. (1960). *Psychiatric Dictionary*. 3rd edition. Oxford University Press. New York. p.563.
- Hooper, R. (1811). *Quincy's Lexicon medicum. A new medical dictionary: containing an explanation of the terms*. Longman, Hurst, Rees, Orme. London. p.634.
- Hunter, P. (2007). A question of faith. Exploiting the placebo effect depends on both the susceptibility of the patient to suggestion and the ability of the doctor to instill trust. *EMBO reports*, 8(2), 125–128. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400905>
- Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J., Chen, X., Kirsch, I., Ingvar, M., Gollub, R. L., Kong, J. (2015). A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cerebral cortex*. New York. 25(10), 3903–3910. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu275>
- Kennedy, W. P. (1961). The nocebo reaction. *Medical world*, 95, 203–205
- Kienle, G. S., Kiene, H. (1997). The powerful placebo effect: fact or fiction?. *Journal of clinical epidemiology*, 50(12), 1311–1318. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00203-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00203-5)

- Kirsch, I. E. (1999). How expectancies shape experience. *American Psychological Association*.pp.xiv-431. <https://doi.org/10.1037/10332-000>
- Koshi, E. B., Short, C. A. (2007). Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 7(1), 4–20. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00104.x>
- Lettsom, J. C. (1774). *Medical Memoirs of the General Dispensary in London, for Part of the Years 1773 and 1774*. Edward and Charles Dilly. London. section 1. pp.23-24
- Lopez, L., Griffier, R., Barnetche, T., Lhomme, E., Kostine, M., Truchetet, M. E., Schaeverbeke, T., Richez, C. (2022). The response to TNF blockers depending on their comparator in rheumatoid arthritis clinical trials: the lessebo effect, a meta-analysis. *Rheumatology*. Oxford, England. 61(2), 531–541. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab630>
- Mahr, A., Golmard, C., Pham, E., Iordache, L., Deville, L., Faure, P. (2017). Types, frequencies, and burden of nonspecific adverse events of drugs: analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 26(7), 731–741. <https://doi.org/10.1002/pds.4169>
- Merton, R. K. (1948). The Self-Fulfilling Prophecy. *The Antioch Review*, 8(2), 193–210. <https://doi.org/10.2307/4609267>
- Mestre, T. A. (2020). Nocebo and lessebo effects. *International review of neurobiology*, 153, 121–146. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.04.005>
- Miller, F. G., Colloca, L. (2011). The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theoretical medicine and bioethics*, 32(4), 229–243. <https://doi.org/10.1007/s11017-011-9179-8>
- Mitsikostas, D. D. (2016). Nocebo in headache. *Current opinion in neurology*, 29(3), 331–336. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000313>

- Moher, D. (1998). CONSORT: an evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. Consolidated Standards of Reporting Trials. *JAMA*, 279(18), 1489–1491. <https://doi.org/10.1001/jama.279.18.1489>
- Motherby, G. (1785). *A New Medical Dictionary or General Repository of Physics*. J. Johnson, St. Paul's Church-Yard. London. 1st edition. p.587.
- Myers, M. G., Cairns, J. A., Singer, J. (1987). The consent form as a possible cause of side effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 42(3), 250–253. <https://doi.org/10.1038/clpt.1987.142>
- Neukirch, N., Colagiuri, B. (2015). The placebo effect, sleep difficulty, and side effects: a balanced placebo model. *Journal of behavioral medicine*, 38(2), 273–283. <https://doi.org/10.1007/s10865-014-9590-5>
- O'Connor, A. M., Pennie, R. A., Dales, R. E. (1996). Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *Journal of clinical epidemiology*, 49(11), 1271–1276. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00177-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00177-1)
- Oxford English Dictionary. (n.d.). Placebo. In Oxford University Press. Retrieved February 10, 2024, from <https://doi.org/10.1093/OED/9108156041>.
- Oxford English Dictionary. (n.d.). Nocebo. In Oxford University Press. Retrieved February 10, 2024, from <https://doi.org/10.1093/OED/9404775522>
- Požgain, I., Požgain, Z., Degmečić, D. (2014). Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 100–107. PMID: 24909245.
- Preston, R. A., Materson, B. J., Reda, D. J., Williams, D. W. (2000). Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Archives of internal medicine*, 160(10), 1449–1454. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1449>

- Reeves, R. R., Ladner, M. E., Hart, R. H., Burke, R. S. (2007). Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *General Hospital Psychiatry*, 29(3), 275–277. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2007.01.010>
- Rutherford, B. R., Marcus, S. M., Wang, P., Sneed, J. R., Pelton, G., Devanand, D., Duan, N., Roose, S. P. (2013). A randomized, prospective pilot study of patient expectancy and antidepressant outcome. *Psychological medicine*, 43(5), 975–982. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001882>
- Rutherford, B. R., Sneed, J., Devanand, D., Eisenstadt, R., Roose, S. (2010). Antidepressant study design affects patient expectancy: a pilot study. *Psychological medicine*, 40(5), 781–788. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991085>
- Schweiger, A., Parducci, A. (1981). Nocebo: the psychologic induction of pain. *The Pavlovian journal of biological science*, 16(3), 140–143. <https://doi.org/10.1007/BF03003218>
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of general psychiatry*, 65(2), 220–231. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34>
- Shapiro, A. K. (1968). Semantics of the placebo. *The Psychiatric Quarterly*, 42(4), 653–695. <https://doi.org/10.1007/BF01564309>
- Shapiro, A. K., Shapiro, E. (1997). *The powerful placebo : from ancient priest to modern physician*. JHU Press. 280.4.2
- Sinyor, M., Levitt, A. J., Cheung, A. H., Schaffer, A., Kiss, A., Dowlati, Y., Lanctôt, K. L. (2010). Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(3), 270–279. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04516blu>

- Spagnolo, P. A., Colloca, L., Heilig, M. (2015). The role of expectation in the therapeutic outcomes of alcohol and drug addiction treatments. *Alcohol and alcoholism* (Oxford, Oxfordshire), 50(3), 282–285. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agv015>
- Spiegel, H. (1997). Nocebo: the power of suggestibility. *Preventive medicine*, 26(5 pt.1), 616–621. <https://doi.org/10.1006/pmed.1997.0229>
- Tandjung, R., Tang, H., Fässler, M., Huber, C. A., Rosemann, T., Fent, R., Badertscher, N. (2014). The patient's perspective of placebo use in daily practice: a qualitative study. *Swiss medical weekly*, 144, w13899. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13899>
- Treccani, (n.d.). Aicebo. In *Vocabolario Treccani*. Retrieved February 10, 2024, from [https://www.treccani.it/vocabolario/neo-aicebo_\(Neologismi\)/](https://www.treccani.it/vocabolario/neo-aicebo_(Neologismi)/)
- Van Laarhoven, A. I. M., Vogelaar, M. L., Wilder-Smith, O. H., van Riel, P. L. C. M., van de Kerkhof, P. C. M., Kraaimaat, F. W., Evers, A. W. M. (2011). Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain*, 152(7), 1486–1494. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.043>
- Vögtle, E., Barke, A., Kröner-Herwig, B. (2013). Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 154(8), 1427–1433. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.041>
- Vögtle, E., Kröner-Herwig, B., Barke, A. (2016). Nocebo hyperalgesia: contributions of social observation and body-related cognitive styles. *Journal of pain research*, 9, 241–249. <https://doi.org/10.2147/JPR.S96228>
- Wartolowska K. (2019). The nocebo effect as a source of bias in the assessment of treatment effects. *F1000Research*, 8, 5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17611.2>
- Wells, R. E., Kaptchuk, T. J. (2012). To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *The American journal of bioethics : AJOB*, 12(3), 22–29. <https://doi.org/10.1080/15265161.2011.652798>

Yavropoulou, M. P., Kasdagli, M. I., Makras, P., Diomatari, K. M., Anastasilakis, A. D., Mitsikostas, D. D., Kassi, E., Sfikakis, P. P., Kravvariti, E. (2023). Nocebo-associated treatment discontinuation with subcutaneous anti-osteoporotic drugs. A systematic review and meta-analysis of placebo-arm dropouts in randomized-controlled trials. *Maturitas*, 179, 107874. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107874>

Zis, P., Shafiq, F., Mitsikostas, D. D. (2017). Nocebo effect in refractory partial epilepsy during pre-surgical monitoring: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Seizure*, 45, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.003>