# L'effetto placebo nella pratica clinica

#### ◀Indice generale della rivista

Author(s): Bossini Letizia , MD, Fortini Valentina, MD, Pellegrini Francesca, MD, Koukouna Doespoina, MD, Casolaro Ilaria, MD, Fagiolini Andrea, MD.

Affiliation: Dipartimento interaziendale di Salute Mentale - Sezione Psichiatria Universitaria - Università degli Studi di Siena

**Corresponding Author:** Bossini Letizia, M.D. Department of Molecular Medicine and Development, Psychiatry Division. University of Siena, School of Medicine. Viale Bracci 1, 53100 Siena (Italy). Phone: +39-0577-585409; Fax: +39-0577-585807; e-mail: <a href="letizia.bossini@gmail.com">letizia.bossini@gmail.com</a>.

#### **RIASSUNTO**

Negli ultimi anni la letteratura si è dedicata in maniera un po' più dettagliata agli aspetti neurobiologici e clinici dell'effetto placebo. Nonostante ciò e nonostante la rilevazione della frequenza dell'effetto placebo nella pratica clinica, non è ancora del tutto chiarito il meccanismo d'azione. Appare altresì sempre più evidente che l'effetto placebo origini e si sviluppi all'interno della relazione terapeutica medico-paziente, potendo, tramite anche meccanismi specificamente neurobiologici, sottolinearne la primaria importanza anche nella efficacia delle terapie, non solo in ambito psichiatrico ma anche in ogni altro ambito della medicina.

## **ABSTRACT**

In recent years scientific literature devoted more specifically to the neurobiological and clinical perspectives of the placebo effect. In spite of this, and in spite of the collection of data about the iteration of the placebo effect in clinical practice, the mechanism of action is not completely cleared yet. Moreover, it seems more and more evident how the placebo effect arises and develops in the therapeutic alliance between patient and doctor, being able, also through specifically neurobiological mechanisms, to highlight its primary importance even on the effectiveness of therapies, not only in the psychiatric field but also in any other medical field.

#### INTRODUZIONE

Ippocrate, 400 anni prima di Cristo, scrisse di come "il paziente, pur cosciente di quanto la sua condizione sia grave, può recuperare la sua salute semplicemente attraverso la sua contentezza per l'ottimismo mostrato dal medico". Balint ha aggiunto che ciò che conta è "non solo la medicina... o le pillole... ma il modo in cui il dottore le prescrive al paziente e l'intera atmosfera in cui viene fornito il farmaco" [1]. Turner, in una revisione sistematica sul dolore e l'effetto placebo, ha concluso che "la qualità dell'interazione tra medico e paziente può essere estremamente influente negli esiti di salute dei soggetti e le attese dei pazienti possono essere più importanti di un trattamento specifico " [2].

Appare evidente che il fenomeno 'placebo' non può essere ricondotto alla semplice somministrazione di un prodotto inattivo cui conseguono inaspettati effetti benefici, bensì origina e si sviluppa all'interno del rapporto globale medico-paziente.

Ci siamo quindi proposti di chiarire cosa si intenda per 'effetto placebo', di descrivere i meccanismi alla base di questo fenomeno e di sottolineare l'importanza che l'applicazione consapevole di tale risorsa può avere in ambito clinico e, in particolare, in psichiatria.

## L'EFFETTO PLACEBO: CENNI STORICI E DEFINIZIONE

L'origine del termine 'placebo' storicamente risale all'errata interpretazione del verso del Salmo 116 della Bibbia, che San Girolamo tradusse "Placebo Domino in regione vivorum". Il verso, che equivale all'espressione "Compiacerò il Signore nella terra dei viventi", figurava tra le preghiere che in epoca medievale venivano recitate durante i Vespri per i defunti. In particolare, in occasione dei riti funebri era costume diffuso assoldare delle lamentatrici professioniste affinché "cantassero dei placebo" al cospetto dei conoscenti del defunto. In conseguenza di ciò, a partire dal XIV secolo, la parola venne utilizzata per descrivere una persona dal comportamento falso ed assunse una connotazione denigratoria [3].

Solo alla fine del 1811, il termine entra nel linguaggio medico con il significato di "qualsiasi medicina usata più per compiacere il paziente, che per il suo reale effetto terapeutico" [4].

La definizione cui oggi si fa più spesso riferimento è quella di Shapiro e Morris [5]: "Un placebo è una terapia o una componente di una terapia, deliberatamente somministrata per il suo effetto aspecifico, psicologico o psico-fisiologico, oppure somministrata per il suo presunto effetto specifico, senza che però essa abbia un'attività specifica nei confronti della condizione trattata. Usato come controllo nelle ricerche sperimentali, un placebo è definito come una sostanza o un trattamento privo di attività specifica nei confronti della condizione che viene esaminata. L'effetto placebo è l'effetto psicologico e psicofisiologico prodotto dal placebo"[5].

Il connotato negativo con cui comunemente si considera il placebo è un'eredità dei decenni nei quali nelle sperimentazioni cliniche, il vero e proprio effetto di un farmaco, poteva essere valutato solo eliminando l'interferenza di effetti non-specifici, che venivano raggruppati sotto il termine "effetto placebo". Negli ultimi anni, c'è stato invece un particolare interesse per il placebo in campo neurobiologico, che ha fatto luce sull'aspetto positivo del fenomeno [5].

E' utile precisare che la somministrazione di una sostanza farmacologicamente inerte può fornire una risposta bidirezionale, ad esempio di tipo antalgico (sopprimente il dolore) oppure algico (esacerbante il dolore). Per distinguere gli effetti positivi del placebo dai suoi effetti nocivi, Kissel e Barrucand [6] introdussero il termine "nocebo". L'effetto nocebo rappresenta dunque il fenomeno opposto rispetto al placebo. Nel caso della sintomatologia dolorosa, l'effetto nocebo si verifica tutte le volte che ad un soggetto viene somministrata una sostanza innocua insieme alle istruzioni verbali che la sostanza stessa causerà un incremento di dolore, quanto preannunciato sarà poi effettivamente percepito dal soggetto [6].

Da sottolineare è che un soggetto che risponde al placebo in un certo insieme di circostanze potrebbe non rispondere se le circostanze variano. Una serie di dati suggerisce che il fattore più importante sia il "messaggio", direttivo o esplicativo, che accompagna la procedura terapeutica o la somministrazione della sostanza inerte [6].

Quindi i placebo non sono propriamente sostanze inerti, come si consideravano fino a poco tempo fa: essi rappresentano l'insieme di parole e rituali, simboli, significati, che sono attivi nel "modellare" il cervello del paziente, o meglio nel modulare le risposte del cervello agli stimoli esterni [6].

In considerazione di ciò, numerosi studi recenti documentano che, lungi dall'essere espressione di pura "suggestione psichica", l'effetto placebo ha una solidissima base neurobiologica, attribuibile a diversi meccanismi che variano in relazione alle diverse condizioni. A volte è l'ansia che modula, altre volte sono coinvolti i meccanismi di ricompensa, le suggestioni verbali, l'apprendimento, il condizionamento, altre volte ancora variabili genetiche possono giocare un ruolo sulla responsività al placebo. In quest'ottica, l'effetto placebo puo' essere definito come un "melting pot" di concetti e idee neuro-scientifiche [7-11].

### Componente Psicologica e Neurobiologica

Quello che una persona si aspetta che accada influenza notevolmente sia l'esito, sia l'interpretazione di un evento. Molte delle ricerche sul placebo si concentrano sul ruolo della "aspettativa di un beneficio derivante dalla terapia", come chiave del meccanismo. Per avere un miglioramento clinico puo' essere sufficiente l'atmosfera di uno studio medico, la voce e il carisma del medico, la testimonianza favorevole di altri pazienti nella sala d'aspetto, oppure anche niente, perché la convinzione nasce da una profonda esigenza interiore che spinge ad aspettarsi qualcosa da qualcuno, da un gesto, da un consiglio, da un farmaco. Sfruttando quindi il ruolo che le aspettative hanno nel favorire e potenziare l'effetto placebo il medico potrebbe consapevolmente incoraggiarle [12].

Da un punto di vista neurochimico, l'effetto placebo promosso dalle aspettative sembra mediato solo da oppioidi endogeni, come dimostra lo studio di Levine e coll. Tale ricerca dimostra che l'analgesia indotta dal placebo puo' essere bloccata dal naloxone, affermando quindi che l'effetto placebo viene mediato da oppiodi endogeni [7].

Tuttavia Gracely e coll. osservarono che, nella medesima popolazione studiata da Levine, il naloxone puo' di per sé abbassare la soglia dolorifica, ma anche che una significativa analgesia da placebo puo' essere prodotta dopo il blocco di recettori oppiacei. Esiste quindi una componente non-oppioide nell'analgesia placebo-relata, che non è reversibile con il naloxone [8].

Amanzio e Benedetti sono giunti alle medesima conclusione e hanno poi dimostrato che, effettuando un precondizionamento con ketorolac, un FANS, a cui viene associata una componente di aspettativa, la risposta analgesica solo in parte viene bloccata dal naloxone, e addirittura risulta insensibile alla sua azione, se il soggetto viene sottoposto soltanto al pre-condizionamento con il farmaco [9].

Ruolo decisivo nello spiegare l'effetto placebo è quindi svolto dal condizionamento pavloniano, nel quale ripetute associazioni fra uno stimolo neutro e un farmaco attivo (stimolo incondizionato), conducono alla capacità del solo stimolo neutro di indurre una risposta caratteristica dello stimolo incondizionato. Soggetti che soffrono di una condizione dolorosa, come il mal di testa, e che regolarmente assumono aspirina, possono associare la forma, il colore, il gusto della pillola, alla riduzione del dolore. Dopo ripetute associazioni, anche l'assunzione di una pillola di zucchero che assomigli all'aspirina, provoca in tali soggetti un decremento del dolore. In particolare, se la somministrazione del placebo avviene dopo che per un certo periodo il soggetto ha assunto il farmaco vero, l'effetto che ne consegue sarà maggiore, rispetto alla situazione in cui il placebo viene somministrato come prima volta. A titolo di ulteriore esempio, se il placebo viene somministrato dopo due precedenti assunzioni di un ansiolitico, l'ansiolisi placebo-relata sarà maggiore [11].

Tali dati dimostrano che, mentre i fattori cognitivi presi singolarmente (aspettativa di analgesia indotta dalla somministrazione di un placebo) sono associati all'attivazione del sistema oppioide endogeno, il condizionamento è in grado di reclutare un altro meccanismo d'azione specifico a seconda del farmaco condizionante utilizzato, e future ricerche contribuiranno a spiegare meglio questo fenomeno [11;13-15]. Quanto finora esposto suggerisce che l'effetto placebo può essere appreso e l'entità con cui tale fenomeno si manifesta dipende dalle precedenti esperienze con il farmaco vero [11;14].

La mente, intesa come una gamma di funzioni svolte dal cervello, modula quindi quest'ultimo. Kandel sostiene che I a psicoterapia produca, mediante l'apprendimento, modifiche a lungo termine nel comportamento, provocando modifiche nell'espressione genica che alterano la forza delle connessioni sinaptiche, e causando modifiche strutturali che alterano i modelli anatomici di interconnessione tra cellule nervose del cervello [16]. All'origine della efficacia terapeutica di una sostanza farmacologicamente inerte sarebbero, infatti, i processi plastici cerebrali, ossia l'attitudine del sistema nervoso a riorganizzarsi continuamente in rapporto agli stimoli che riceve.

# L'Effetto Placebo nella pratica clinica psichiatrica

Uno studio danese ha riferito che l'86% dei medici di famiglia si è servito dell'effetto placebo almeno una volta; il 48% riferisce un impiego che supera le 10 volte nell'anno precedente. Da uno studio israeliano è emerso che il 60% degli intervistati ha prescritto placebo nella propria pratica clinica e, fra questi, il 62% ha dichiarato di averlo fatto con una frequenza di almeno una volta al mese. Un altro studio americano, condotto nella zona di Chicago, ha confermato che i placebo sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica quotidiana: il 45% dei medici intervistati ha riferito di aver prescritto sostanze placebo e, fra questi, il 96% ritiene che di aver sortito un effetto terapeutico [17].

In particolar modo uno studio canadese ha dimostrato che rispetto ad altre specialità mediche, gli psichiatri appaiono più compiacenti nei loro atteggiamenti e disponibili verso l'utilizzo dell'effetto placebo. Meno psichiatri (2%), a fronte degli altri medici (6%), ha riferito che i placebo non avevano alcun beneficio clinico. Questa scoperta suggerisce che gli psichiatri possono meglio apprezzare i meriti clinici dell'utilizzo del placebo nel trattamento di routine [17].

L'entità della risposta placebo può essere, infatti, molto significativa in diversi disturbi psichiatrici. Il disturbo di panico è molto sensibile al placebo, con un miglioramento di quasi il 50% dei sintomi tra i pazienti assegnati a quella strategia di trattamento. In pazienti con disturbo da stress posttraumatico o depressione, la risposta al placebo è superiore al 30%; altrettanto si riscontra nel disturbo d'ansia generalizzato [18].

Pazienti con altre condizioni, come il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e varie forme di psicosi, hanno meno probabilità di mostrare una risposta al placebo. Logicamente, la risposta non può essere uniforme in tutte le condizioni cliniche, ma una caratteristica diffusamente riscontrata nei trials di efficacia antidepressiva merita di essere sottolineata. In pazienti ambulatoriali con depressione moderatamente grave i cui sintomi sono valutati utilizzando la scala di Hamilton, la maggior parte del miglioramento si verifica durante le prime 2 settimane di trattamento, e durante questo tempo, nessuna differenza di risultato tra farmaco attivo e placebo è evidente. Dopo circa 2 settimane, la risposta al placebo raggiunge un plateau, mentre la risposta ai farmaci può continuare ad aumentare per un certo tempo. Ciò che è fondamentale notare, a nostro avviso, è che nel periodo in cui si verifica la maggior parte del miglioramento clinico, placebo e farmaci producono risposte sostanzialmente sovrapponibili [19].

Diversi studi si sono concentrati su quanto la comunicazione medico-paziente conti nel decorso della malattia. In particolare Moira Stewart ha verificato che la forma della comunicazione ha un peso maggiore rispetto al suo contenuto. E' stato dimostrato che un contesto partecipe, rispettoso, pronto al dialogo, in cui il paziente puo' decidere, ricevendo conforto e sostegno, vale tanto quanto un trattamento farmacologico o chirurgico esatto. Il carattere del medico, la sua personalità, il suo comportamento, il suo stile professionale possono influenzare molte reazioni umane non solo alle sostanze inerti, ma anche a quelle attive [20]. E' come se il modo di fare del medico modulasse gli effetti delle sostanze prescritte. Altrettanto importante è la "sicurezza" con cui l'operatore sanitario agisce, una sorta di certezza che le difficoltà finiranno con l'essere superate [3].

Sulla base di tali presupposti potremmo quindi pensare che i meccanismi che sottostanno all'effetto placebo siano coivolti anche nella psicoeducazione. L'importanza di quest'ultima è ampiamente dimostrata in termini di migliore aderenza alle terapie e di riduzione dei drop out, indipentemente dalla strategia terapeutica che sarà indicata al paziente [21-22].

Il ruolo dello psichiatra nell'utilizzo dell'effetto placebo è quindi di primo piano: il fatto che le visite di controllo siano regolari facilita lo sviluppo di un feeling fra medico e paziente ed in tale contesto di relazione terapeutica non è difficile aumentare con le parole le aspettative di quel miglioramento fortemente desiderato.

Dare a un paziente suscettibile un farmaco-placebo significa quindi esaltare in lui la voglia di stare meglio, se non di guarire. Trasformare la sua speranza di migliorare in convinzione mediante un farmaco di cui il paziente ignora la natura placebica ha qualcosa in comune con le psicoterapie (almeno con quelle centrate sul problema e di breve durata). Jerome Frank scrisse sugli elementi curativi del trattamento con placebo. Credeva che, poiché nessuno era stato in grado di dimostrare una differenza sostanziale nei risultati delle differenti psicoterapie, i componenti attivi di queste fossero quelli comuni al trattamento con placebo. Suggeriva anche che gli elementi curativi del placebo e della psicoterapia sono relativi al "fornire una spiegazione" e ad un "dar ragione" alla patologia [23], e tali meccanismi sono verosimilmente sottesi in termini neurobiologici dalle stesse modificazioni funzionali e strutturali che intervengono nei processi di apprendimento condizionato, come suggerito da Kandel [16]. In definitiva: tanto più forte è la convinzione del medico di poter aiutare la persona, tanto più probabile è la risoluzione del problema [3;12].

# Conclusioni

Nella pratica medica in generale non bisogna mai limitarsi a trattare farmacologicamente il sintomo o la malattia che affligge l'uomo, ma occorre "prendersi cura" della persona in un senso più ampio: si parla di emotional e cognitive care. Il termine "cognitive care" descrive le modalità con le quali i professionisti possono influenzare le credenze dei pazienti circa gli effetti del trattamento o riguardo la malattia, per esempio, dando una definizione per la condizione o dando una prognosi positiva. Le aspettative dei pazienti per quanto riguarda un trattamento, possono essere positive, se si dice loro che la terapia è "buona", "sicura"ed "efficace", oppure negative se sono informati che la terapia che stanno per ricevere è " pericolosa", "non sicura "," inefficace "," limitata", o che possiede" potenziali effetti collaterali " [24].

Il termine "emotional care" è usato per riferirsi alla modalità attraverso la quale gli operatori sanitari sono in grado di ridurre inutili emozioni come la paura o l'ansia, fornendo supporto, empatia, rassicurazione e calore. Emotional e cognitive care lavorano in maniera interattiva, e migliorano notevolmente l'efficacia della terapia o della cura fisica [25].

In conclusione, tale "prendersi cura" della persona porta a degli effetti positivi, e puo' essere considerato il risultato dell' "effetto placebo" applicato ad un contesto clinico. La definizione di "risposta al placebo" implica e comprende una complessa interazione di aspettative, di condizionamento, di effetti delle endorfine, di sollievo dall'angoscia, di comunicazione verbale e non verbale fra medico e paziente: in altre parole aspetti della relazione terapeutica.

Il ruolo del medico è quello di essere a conoscenza delle condizioni in cui la risposta al placebo può essere probabile e puo' giocare un ruolo importante nel recupero degli aspetti clinici allo scopo di potenziare gli effetti di una "terapia tradizionale", iniziando prima di tutto dalla riduzione delle probabilità di scarsa compliance.

Sarebbe quindi auspicabile che il medico, oltre a valutare la situazione clinica del paziente, a fornire una diagnosi e impostare una terapia, migliorasse la risposta al trattamento, sfruttando anche l'effetto placebo, laddove possibile. Le persone vogliono infatti ottenere una spiegazione che plachi la loro angoscia, e se tale spiegazione viene fornita con "modi rassicuranti" da parte di un operatore sanitario, la relazione terapeutica che si creerà, sarà maggiormente proficua e la loro sofferenza ridimensionata e resa più gestibile [12].

Un'ulteriore miglior conoscenza delle basi biologiche dell'effetto placebo potranno fornire un contributo innovativo per una migliore comprensione dei fattori che influenzano l'efficacia dell'intervento terapeutico. Le moderne tecnologie, pur considerandone i limiti metodologici e la conseguente necessaria cautela interpretativa, documentano inequivocabilmente come i processi mentali possano modificare la struttura ed il funzionamento del sistema nervoso ed è auspicabile una prosecuzione della ricerca in tal senso.

#### **Bibliografia**

- 1. Balint M. "The doctor, his patient, and the illness". Lancet. 1955; 1: 683
- 2. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. " The importance of the placebo effects in pain treatment and research". JAMA. 1994; 271:1609
- 3. Moerman DE. "Placebo. Medicina, biologia, significato". Vita e Pensiero. 2004
- 4. Hopper R. "A new medical dictionary". 1811 In: "Placebo. Medicina, biologia, significato". Moerman DE. Vita e Pensiero. 2004
- 5. Shapiro AK & Morris LA. "The placebo effect in medical and psychological therapies". (1978). In: "Handbook of psychoterapy and behavior change: An empirical analysis". Garfled & Bergin. II Ed. New York: Wiley.
- 6. Kissel P, Barrucand D. " Placebos et effect placebo en medicine ." Parigi, Masson, 1964
- 7. Levine JD, Gordon NC. "The mechanisms of placebo analgesia". Lancet. 1978;2: 654
- 8. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. "Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms". Nature. 1983;306: 264
- 9. Amanzio M, Benedetti F. "Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems". J Neurosci. 1999;19:113
- 10. Benedetti F, Mayberg H, Wager Tor D, Stohler C, Zubieta Jon-Kar. "Neurobiological Mechanisms of the placebo Effect". The Journal of Neuroscience. 2005; 25: 10390
- 11. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. "How Placebos Change the Patient's Brain". Neuropsychopharmacology. 2011; 36:339
- 12. Dobrilla G. "Placebo e dintorni. Breve viaggio tra realtà ed illusione". Prima Edizione. Roma.Il Pensiero Scientifico Editore. 2004
- 13. Qiu YH, Wu XY, Xu H, Sackett D. "Neuroimaging study of placebo analgesia in humans". Neurosci Bull. 2009; 25: 277
- 14. Zubieta JK, Stohler CS. "Neurobiological Mechanisms of Placebo Responses". The Year in Cognitive Neuroscience. 2009; 1156:198
- 15. Lidstone SC, Stoessl AJ. " Understanding the Placebo Effect: Contributions from Neuroimaging". Molecular imaging and biology. 2007; 9:176
- 16. Kandel ER. " A New Intellectual Framework for Psychiatry ". Am J Psychiatry. 1998; 155:4
- 17. Raz A, Campbell N, Guindi D, Holcroft C, Déry C, Cukier O. "Placebos in Clinical Practice: Comparing Attitudes, Beliefs, and Patterns of Use Between Academic Psychiatrists and Nonpsychiatrists". La Revue canadienne de psychiatrie. 2011; 56:4
- 18. Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, et al. " *Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders"*. Psychol Med . 2005;35:743-740
- 19. Brown WA. " Understanding and Using the Placebo Effect". Psychiatric Times. 2006; 23:11
- 20. Stewart MA. "Effective physician-patient communication and health outcomes: a review". GMAJ. 1995; CLII(9): 1423-1433
- 21. Riedel-Heller SG, Gühne U, Weinmann S, Arnold K, Ay ES, Becker T. "Psychosocial interventions in severe mental illness: evidence and

recommendations:psychoeducation, social skill training and exercise". Nervenarzt. 2012; 83(7):847-54

- 22. Rummel-Kluge C, Kissling W. "Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families". Expert Rev Neurother.2008; 8(7):1067-77
- 23. Frank JD. "Therapeutic factors in psychotherapy". Am J Psychother 25: 350, 1971
- 24. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus J. "Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon". JAMA. 2002; 287: 622
- 25. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. "Influence of context effects on health outcomes: a systematic Review". Lancet. 2001; 357:10