

# INDICE

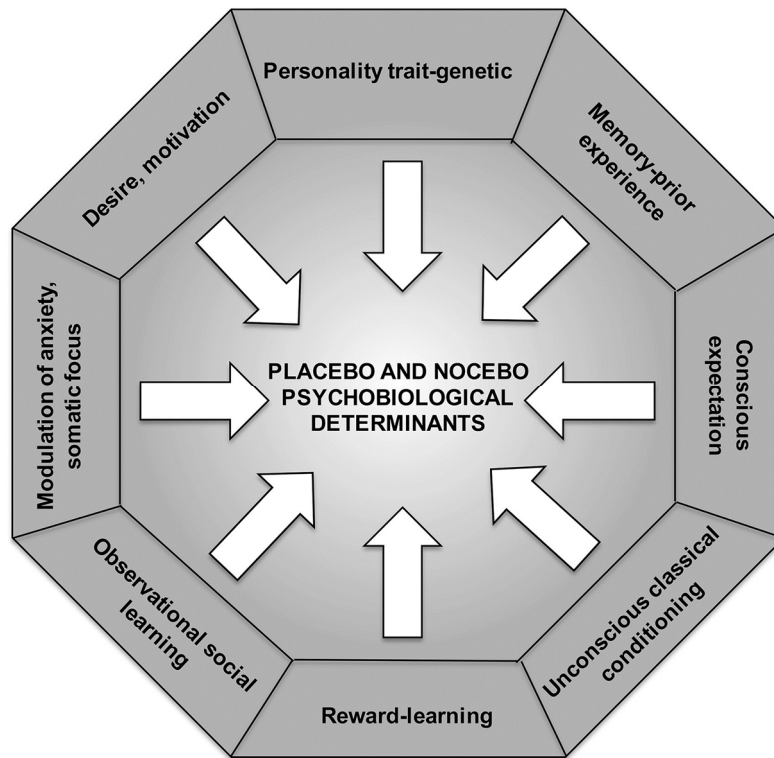
1. INTRODUZIONE	pag. 2
1.1 Effetto placebo	pag. 3
1.2 Effetto nocebo	pag. 8
2. OBIETTIVO	pag. 11
3. MATERIALI E METODI	pag. 12
4. RISULTATI	pag. 13
4.1 I fattori contestuali	pag.15
4.2 Implicazioni infermieristiche	pag. 17
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	pag. 24
BIBLIOGRAFIA	pag. 26

## 1- INTRODUZIONE

L'effetto placebo è stato ampiamente studiato nell'ambito della disciplina infermieristica, mentre l'effetto nocebo è stato finora considerato in maniera marginale. Recentemente, la comunità scientifica si è orientata verso un più moderno concetto degli effetti placebo e nocebo, inteso come contesto psicosociale che accompagna qualsiasi intervento sanitario. Entrambi riflettono complessi e distinti fenomeni psico-neurobiologici che insorgono durante la relazione terapeutica fra persona assistita e professionista sanitario (Figura 1). È stata ormai accettata la moderna concettualizzazione degli effetti placebo e nocebo come contesto psicosociale che accompagna qualsiasi intervento sanitario, sia esso attivo o fittizio. Nella letteratura medica, il concetto di effetto placebo è stato dibattuto fin dal 1941, soprattutto nel campo della somministrazione di farmaci, ed è stato introdotto come Medical Subject Heading (MeSH) nel 1990. D'altro canto, è stato introdotto il concetto di effetto nocebo nel 1961 e riconosciuto come MeSH solo nel 2014. Nella disciplina infermieristica, mentre il concetto di placebo è stato introdotto nel 1966, quello di nocebo è stato formalmente introdotto in letteratura molto più recentemente (Palese et al., 2019).

Gli effetti non specifici di un trattamento sono chiamati effetti placebo quando sono benefici ed effetti nocebo quando sono dannosi. La ricerca attuale incorpora sia lo studio delle risposte al placebo e al nocebo come risultato negli studi clinici, sia lo studio degli effetti placebo e nocebo e dei relativi meccanismi psicologici e neurobiologici in varie applicazioni clinico-assistenziali (Evers et al., 2018).

Le variazioni nel modo in cui i pazienti rispondono ai trattamenti e sperimentano i sintomi sono in parte attribuibili agli effetti placebo e nocebo. La frequenza e l'intensità degli effetti placebo nella pratica clinica sono difficili da determinare e la gamma di effetti in ambito sperimentale è ampia. L'effetto placebo e nocebo sono anche in relazione rispettivamente al risultato delle aspettative positive oppure negative che le persone maturano relativamente al proprio stato di salute. Anche l'apprendimento dell'esperienza altrui può portare a effetti placebo e nocebo (Colloca & Barsky, 2020).



**Figura 1:** *Determinanti psicobiologici del placebo e del nocebo (Testa & Rossetini, 2016)*

In termini evolutivi, gli effetti nocebo e placebo coesistono per favorire meccanismi percettivi che anticipano minacce ed eventi pericolosi (effetti nocebo) e promuovono comportamenti finalizzati al benessere e alla sicurezza (effetti placebo) (Colloca, 2017). Gli esperti hanno convenuto che i pazienti dovrebbero ricevere informazioni generali sui meccanismi e sulla neurobiologia degli effetti placebo e nocebo, ma che si dovrebbe prestare attenzione ad adattare queste informazioni alle esigenze specifiche dei pazienti e al contesto del trattamento. La formazione sulla comunicazione degli effetti placebo e nocebo dovrebbe far parte della formazione dei professionisti della salute (Evers et al., 2021).

### **1.1- Effetto placebo**

Si ritiene che la parola “placebo” abbia avuto origine in un contesto religioso, in una delle prime traduzioni latine della Bibbia ebraica (intorno al XIII secolo); deriva dalla forma futura del verbo latino “placere” e significa letteralmente “io piacerò”. È probabile che la parola “placebo” sia entrata nel lessico medico tra la metà e la fine del Settecento. È

interessante notare che, nonostante l'iniziale significato negativo attribuito al placebo (di medicina dozzinale, grossolana), il primo utilizzo in ambito sanitario sembra essere stato positivo. In una serie di conferenze tenute nel 1772, un medico britannico di nome William Cullen usò la parola "placebo" per descrivere situazioni in cui avrebbe somministrato un placebo nel tentativo di confortare pazienti che soffrivano di malattie incurabili; disse che aveva prescritto a un paziente un trattamento sul quale era scettico: "Ammetto di non aver fatto molto affidamento su di esso, ma l'ho dato perché è necessario dare una medicina, e questo lo chiamo placebo". Il termine placebo compare per la prima volta nella sua accezione contemporanea all'interno del New Medical Dictionary del 1785 (Figura 2).

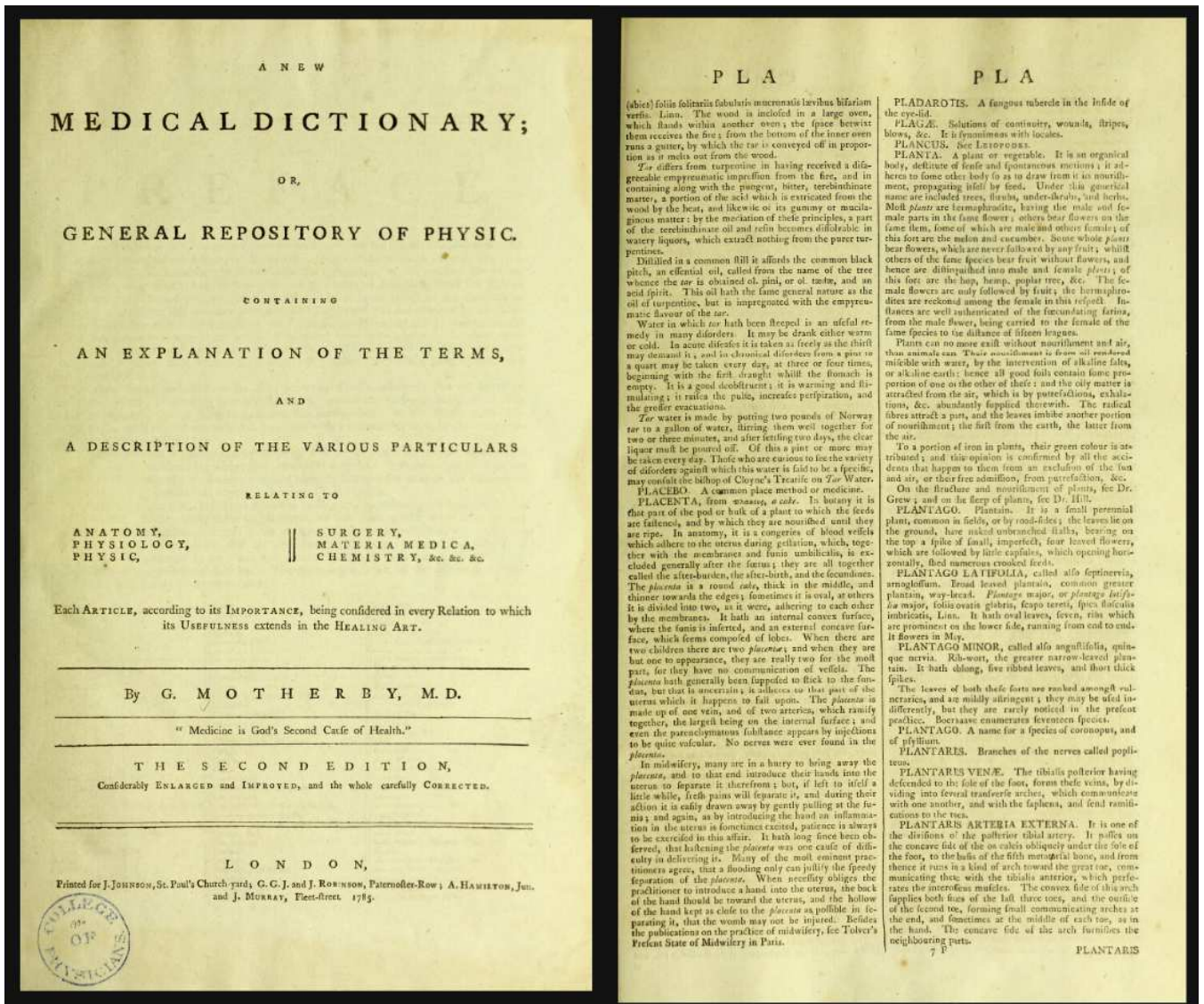


Figura 2: New Medical Dictionary del 1785. Motherby, G., 1732-1793

L'interesse generale per gli effetti placebo è iniziato solo con l'adozione diffusa dello studio randomizzato e controllato con placebo (RCT) dopo la seconda guerra mondiale, poiché si è subito notato che le persone miglioravano, a volte in modo notevole, nei bracci di controllo con placebo. L'uso di placebo nelle sperimentazioni cliniche prese piede di fatto negli anni '60, dopo che il Congresso approvò un emendamento che autorizzava la Food and Drug Administration degli Stati Uniti a richiedere alle aziende farmaceutiche di dimostrare che i nuovi farmaci non solo fossero sicuri, ma anche efficaci. Gli studi clinici che confrontano un farmaco a un inerte placebo divennero lo standard accettato per farlo (Finniss, 2018).

Tradizionalmente, un placebo era visto come una sostanza o una procedura inerte e l'effetto placebo (o risposta) come qualcosa che segue la somministrazione di un placebo (Finniss et al., 2010).

Studiare la storia delle diverse accezioni assunte dal placebo nel tempo ha permesso grandi progressi nella comprensione dell'interazione mente-corpo: è chiaro che gli effetti placebo sono processi psicobiologici specifici per target (o sistema), che operano in molte condizioni cliniche diverse. Lo studio dell'effetto placebo è fondamentalmente l'analisi della relazione tra il complesso contesto psicosociale che circonda il paziente e i suoi effetti sul cervello (Finniss, 2018).

L'effetto placebo può essere definito come qualsiasi miglioramento del malessere soggettivo o dello stato di malattia, derivante da un intervento che di per sé non ha alcun effetto fisico. Sebbene ancora non completamente compreso, il meccanismo dell'effetto placebo è correlato al potere del cervello di influenzare le sensazioni e le funzioni corporee. È particolarmente efficace per alleviare il dolore, l'ansia, la stanchezza, l'insonnia e la depressione, ma può andare oltre migliorando l'efficacia dei trattamenti clinico-assistenziali, con riconosciuti benefici fisici (Tavel M. E., 2014).

Le risposte al placebo sono la conseguenza di un'interazione tra un organismo e il suo ambiente e i cambiamenti neurobiologici coinvolti possono essere innescati da una varietà di meccanismi psicologici (Benedetti & Amanzio, 2013).

È stato dimostrato che gli effetti placebo sono associati al rilascio di sostanze come gli oppioidi endogeni, endocannabinoidi, dopamina, ossitocina e vasopressina. Gli effetti di ciascuna di queste sostanze sono specifici del sistema bersaglio (ad esempio percezione del dolore, apparato locomotore o sistema immunitario) e della malattia (ad esempio,

artrite o morbo di Parkinson): il rilascio di dopamina ha un ruolo nel determinare l'effetto placebo nel trattamento del morbo di Parkinson, ma non nel trattamento del dolore acuto o cronico (Colloca & Barsky, 2020).

Non è stato stabilito alcun modello unificato che possa spiegare l'effetto placebo, ma due sotto-modelli sono stati suggeriti da prove psico-neurologiche sperimentali: il modello cognitivo di "aspettativa-desiderio", secondo il quale l'effetto placebo è la conseguenza della diminuzione dei sentimenti emotivi negativi o dell'aumento dei sentimenti emotivi positivi relativamente al raggiungimento di un obiettivo prefissato, e il modello di condizionamento classico, in cui non sono richieste aspettative coscienti.

È stato anche suggerito che il desiderio di sollievo svolga un ruolo nella risposta al placebo, probabilmente interagendo in modo complesso con l'aspettativa e le emozioni.

Anche il condizionamento classico, o pavloviano, ha dimostrato di essere un importante meccanismo degli effetti placebo negli studi sugli animali e sull'uomo, specialmente quando sono coinvolte funzioni fisiologiche non coscienti come la secrezione ormonale.

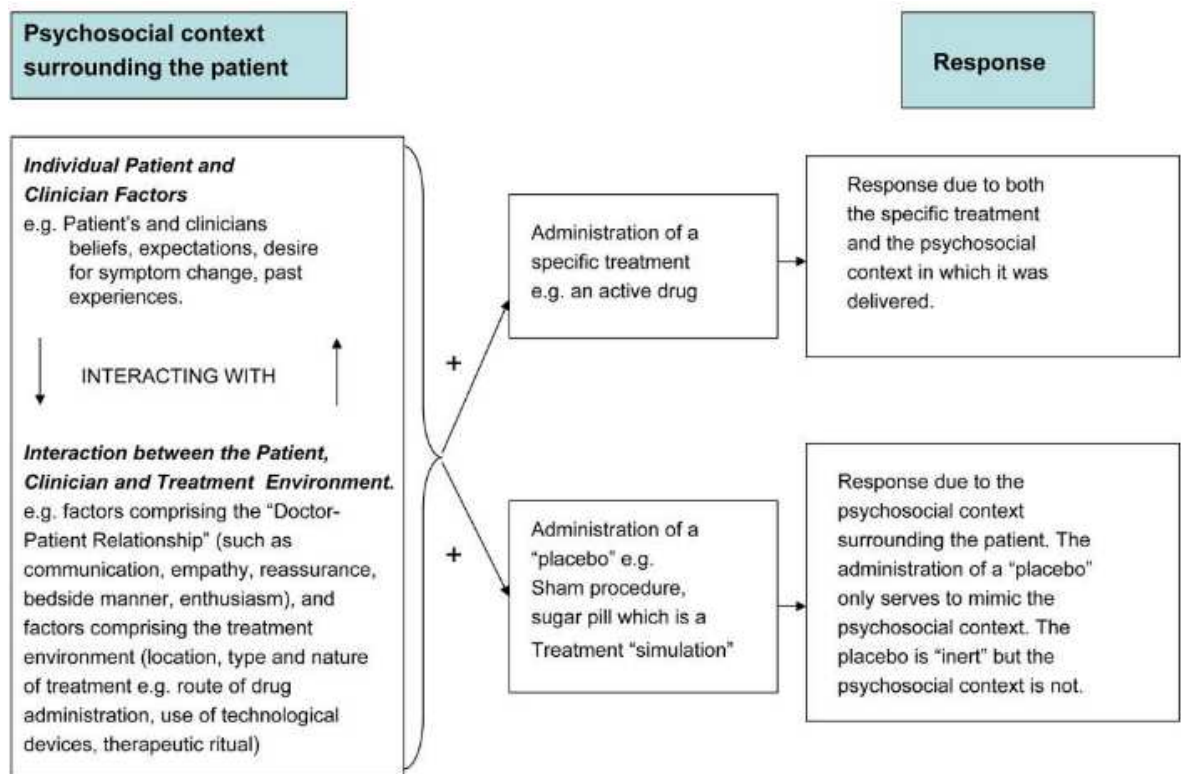
Nel caso di processi coscienti come il dolore e la prestazione motoria, ci sono prove che il condizionamento possa essere mediato dall'aspettativa. Il condizionamento e l'aspettativa sono intrecciati e strettamente collegati nella generazione di effetti placebo nella pratica clinica. L'esito terapeutico può andare, almeno in parte, nella stessa direzione delle aspettative dei pazienti. Le risposte al placebo possono anche essere mediate da processi di apprendimento, diversi dal condizionamento classico, come l'esperienza e l'osservazione sociale o l'influenza del racconto di esperienze simili vissute da altri.

La neurobiologia sperimentale e gli studi di neuroimaging hanno dimostrato il coinvolgimento di vari meccanismi e quindi avvalorano l'ipotesi dei due sotto-modelli.

Nonostante numerosi studi mirati a identificare le caratteristiche dei cosiddetti "responder al placebo", non è stata evidenziata alcuna caratteristica demografica, socioeconomica o psicologica dei soggetti che sia associata o preveda le risposte al placebo (Coste & Montel, 2017).

L'interazione tra il paziente e i componenti dell'équipe clinico-assistenziale influisce sulla probabilità di effetti placebo: è stato dimostrato che la fiducia nel personale e una conseguente relazione positiva, con una comunicazione aperta tra paziente e sanitari, alleviano i sintomi. Anche le aspettative positive da parte del medico e degli altri professionisti della salute giocano un ruolo nell'effetto placebo (Colloca & Barsky, 2020).

Il contesto psicosociale che circonda il paziente può comprendere sia fattori individuali del paziente e dei professionisti sanitari, sia l'interazione tra paziente, sanitari e ambiente di trattamento. Quest'ultimo comprende molteplici fattori coinvolti in un contesto terapeutico (come la natura specifica del trattamento e il modo in cui viene somministrato) e le caratteristiche della relazione terapeutica, come rappresentato in Figura 3 (Finniss et al., 2010).



**Figura 3:** Contributi del contesto psicosociale alla risposta placebo (Finniss et al., 2010)

## **1.2- Effetto nocebo**

Come enunciato finora, il cervello, per il tramite dell'effetto placebo, può essere una potente causa di sollievo, o addirittura cura, di alcune malattie. Ma il rovescio della medaglia è che un sintomo o una malattia derivanti da timori di un effetto negativo di un trattamento, possono essere ancora più potenti. Questo fenomeno è stato etichettato come effetto "nocebo", o "il gemello malvagio del placebo" (Tavel, 2014).

Gli effetti nocebo (dal latino: "farò del male") sono stati definiti come risultati indesiderati prodotti da contesti negativi che circondano il paziente e l'erogazione del trattamento (Palese et al., 2019).

L'effetto nocebo rispecchia l'effetto placebo per molti dei fattori e dei meccanismi che sono coinvolti. Se si inverte il contesto psicosociale positivo, tipico dell'effetto placebo, è possibile studiare l'effetto nocebo e la sua indagine neurobiologica è l'analisi degli effetti di questo contesto negativo sul cervello e sul corpo del paziente. Come per l'effetto placebo, l'effetto nocebo segue la somministrazione di una sostanza o un trattamento inerte, insieme alla suggestione che il soggetto peggiorerà. Tuttavia, il termine effetto nocebo-correlato può essere utilizzato anche ogni volta che il peggioramento dei sintomi segue aspettative negative, senza la somministrazione di alcuna sostanza o trattamento inerte. Studi più recenti hanno scoperto che gli effetti nocebo sono anche associati ad una diminuzione dell'attività della dopamina e degli oppioidi nel nucleo accumbens, sottolineando così il ruolo della ricompensa e dei circuiti motivazionali anche negli effetti nocebo. In altre parole, l'equilibrio di attivazione/disattivazione sia della dopamina che degli oppioidi nel nucleo accumbens spiegherebbe la modulazione delle risposte placebo e nocebo. Pertanto, quando vengono somministrati placebo o nocebo, si verifica una complessa interazione tra diversi neurotrasmettitori, come colecistochina, dopamina e oppioidi endogeni (Enck et al., 2008).

Una comprensione approfondita dei meccanismi alla base degli effetti nocebo può aiutare a caratterizzare i fattori che guidano la variabilità interindividuale che è distintiva delle risposte nocebo, con lo scopo di sviluppare interventi personalizzati modellati sulla base delle caratteristiche psicofisiologiche dei pazienti (Blasini et al., 2017).

Anche le esperienze terapeutiche precedenti e i meccanismi di apprendimento determinano gli effetti nocebo. Si riportano a tale proposito alcuni dati emersi da studi diversi: il 30% delle donne sottoposte a chemioterapia per il cancro al seno ha nausea



anticipatoria quando è esposto a un indizio ambientale precedentemente neutro che ha associato alle infusioni, come il viaggio in ospedale, il confronto con il personale sanitario o l'ingresso in un locale che assomiglia alla sala di infusione; dopo ripetute venipunture, i neonati piangono e mostrano comportamenti associati al dolore non appena la loro cute viene sottoposta all'antisepsi, prima della venipuntura; gli attacchi d'asma possono essere innescati mostrando un allergene in un contenitore sigillato a persone affette da asma allergica.

I resoconti dei mass media e della stampa non specializzata, le informazioni ottenute da internet e il contatto con altre persone che hanno manifestato o manifestano alcuni sintomi, favoriscono le risposte nocebo. In un esempio particolarmente esplicativo, le notizie negative apparse sulla stampa e in televisione sulla nuova formulazione di un farmaco per la tiroide in Nuova Zelanda, sono state seguite da un aumento di 2000 volte del numero di eventi avversi segnalati e l'aumento si è verificato solo nei sintomi specifici presentati nella comunicazione, sebbene ne sia stata accertata la bioequivalenza: unicamente le dimensioni, la forma, il gusto e il colore del farmaco erano diversi; gli effetti riportati, che si sono attenuati quasi completamente in un anno e mezzo, sono stati il risultato di una complessa interazione di circostanze che hanno modellato le aspettative e le convinzioni dei pazienti riguardo al farmaco e all'azienda coinvolta nella sua produzione. Allo stesso modo, le campagne mediatiche che inducono i residenti di una comunità a credere erroneamente di essere stati esposti a una sostanza tossica sono seguite da un aumento dell'incidenza dei sintomi che i residenti attribuiscono alla presunta esposizione (Colloca & Barsky, 2020).

L'Identificazione dei fattori predittivi di risposte nocebo è un obiettivo centrale della ricerca attuale. Lo scopo è individuare gruppi a rischio di risposte nocebo, ad esempio i pazienti con alti livelli di ansia, e ottimizzare di conseguenza il contesto terapeutico.

Risposte nocebo possono essere generate da suggestioni negative non intenzionali veicolate dalle comunicazioni verbali e non verbali di medici e infermieri. I pazienti sono altamente ricettivi alle suggestioni negative, in particolare in situazioni percepite come a rischio di vita, come la chirurgia imminente, una grave malattia acuta o un trauma. In situazioni estreme, l'individuo è quindi altamente suggestionabile e vulnerabile.

Un'altra causa di risposta nocebo può essere l'aspettativa del paziente. Anche solo l'annuncio degli effetti collaterali di un farmaco che sta per essere somministrato può

provocare quegli effetti collaterali. I meccanismi psicologici alla base della formazione di aspettative negative e quindi degli effetti nocebo, sono l'anticipazione e l'informazione sugli esiti negativi, la precedente mancanza di efficacia terapeutica, l'osservazione del peggioramento del dolore di altri pazienti, in una sorta di “contagio sociale di emozioni negative”. Gli effetti nocebo possono derivare da istruzioni o suggerimenti verbali che promuovono la formazione di aspettative negative o l'assenza di aspettative positive. L'evidenza sperimentale suggerisce che le aspettative negative suscitate dai suggerimenti verbali sono generalmente abbastanza potenti da produrre effetti nocebo di dimensione maggiore rispetto all'effetto placebo, per il quale è fondamentale avere un'esperienza diretta in cui un risultato positivo viene appreso e consolidato (Häuser et al., 2010). Le informazioni fornite durante il processo di consenso informato e la divulgazione degli effetti avversi contribuiscono agli effetti nocebo negli studi clinici (Colloca, 2017). I risultati di un recente studio evidenziano che il fenomeno nocebo nella vaccinazione COVID-19 è sostanziale; le aspettative negative delle persone e le convinzioni generali e specifiche sul vaccino COVID-19 sono importanti determinanti sia dell'insorgenza che della gravità percepita degli effetti avversi del vaccino COVID-19 (Matarozzi et al., 2023). Considerando quindi le evidenze sull'importanza del contesto clinico-assistenziale nel generare risposte placebo e nocebo nelle persone assistite, mi sono chiesto quali siano le implicazioni nell'ambito del nursing.

## **2- OBIETTIVI**

L'elaborato di tesi si propone di:

- indagare l'effetto placebo e l'effetto nocebo, con particolare riguardo ai fattori contestuali di attivazione degli stessi;
- individuarne le implicazioni e la rilevanza per l'assistenza infermieristica.

### 3- MATERIALI E METODI

Partendo dal quesito di foreground espresso in forma narrativa: “L’effetto placebo e l’effetto nocebo hanno una ricaduta sugli esiti dell’assistenza infermieristica?”, è stata realizzata una revisione narrativa della letteratura, attraverso ricerca bibliografica svolta sulla banca dati biomedica PubMed e su CINAHL Database.

Sono stati inclusi articoli pubblicati a partire dal 2008 ad oggi, redatti in lingua inglese e reperibili in full text.

Le parole chiave sono state individuate tramite il seguente schema PICO:

<b>Problema</b>	<b>Intervento</b>	<b>Comparazione</b>	<b>Outcome</b>
Qualità della relazione terapeutica	Attivazione dell’effetto placebo e prevenzione dell’effetto nocebo	Non considerazione degli effetti placebo e nocebo nella pianificazione assistenziale infermieristica	Miglioramento degli esiti sensibili alle cure infermieristiche

Le parole chiave utilizzate per la ricerca bibliografica sono: “nocebo effects”, “placebo effects”, “nursing”, “contextual factors”, “therapeutic relationship”

La ricerca ha prodotto n. 40 risultati, di cui n. 20 ritenuti validi per il presente elaborato, in base a pertinenza e rilevanza degli stessi.

## 4- RISULTATI

I risultati della ricerca bibliografica sono riportati nella seguente tabella:

<b>n.</b>	<b>Titolo articolo</b>	<b>Autore/i</b>	<b>Anno</b>	<b>Fonte</b>
1	Contextual factors triggering placebo and nocebo effects in nursing practice: Findings from a national cross-sectional study.	Palese, A., Cadorin, L., Testa, M., Geri, T., Colloca, L., & Rossetini, G.	2019	Journal of clinical nursing, 28(9-10), 1966–1978. <a href="https://doi.org/10.1111/jocn.14809">https://doi.org/10.1111/jocn.14809</a>
2	Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus.	Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., Peerdeman, K. J., ... Kelley, J. M.	2018	Psychotherapy and psychosomatics, 87(4), 204–210. <a href="https://doi.org/10.1159/000490354">https://doi.org/10.1159/000490354</a>
3	Placebo and Nocebo Effects.	Colloca, L., & Barsky, A. J.	2020	The New England journal of medicine, 382(6), 554–561. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805">https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805</a>
4	The placebo effect: the good, the bad, and the ugly.	Tavel M. E.	2014	The American journal of medicine, 127(6), 484–488. <a href="https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.002">https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.002</a>
5	Placebo-related effects: a meta-narrative review of conceptualization, mechanisms and their relevance in rheumatology.	Coste, J., & Montel, S.	2017	Rheumatology (Oxford, England), 56(3), 334–343. <a href="https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew274">https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew274</a>
6	Mechanisms of the placebo response.	Benedetti, F., & Amanzio, M.	2013	Pulmonary pharmacology & therapeutics, 26(5), 520–523. <a href="https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.006">https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.006</a>
7	Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation.	Finniss D. G.	2018	International review of neurobiology, 139, 1–27. <a href="https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.010">https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.010</a>
8	Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects.	Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F.	2010	Lancet (London, England), 375(9715), 686–695. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2</a>
9	Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes.	Testa, M., & Rossetini, G.	2016	Manual therapy, 24, 65–74. <a href="https://doi.org/10.1016/j.math.2016.04.006">https://doi.org/10.1016/j.math.2016.04.006</a>
10	New insights into the placebo and nocebo responses.	Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M.	2008	Neuron, 59(2), 195–206. <a href="https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030">https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030</a>
11	Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis.	Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., Tölle, T. R., & Wolfe, F.	2012	Clinical and experimental rheumatology, 30(6 Suppl 74), 78–87.
12	Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms.	Blasini, M., Corsi, N., Klinger, R., & Colloca, L.	2017	Pain reports, 2(2), e585. <a href="https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000585">https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000585</a>
13	Nocebo effects can make you feel pain.	Colloca L.	2017	Science (New York, N.Y.), 358(6359), 44. <a href="https://doi.org/10.1126/science.aap8488">https://doi.org/10.1126/science.aap8488</a>

14	No(cebo) Vax: COVID-19 Vaccine Beliefs Are Important Determinants of Both Occurrence and Perceived Severity of Common Vaccines' Adverse Effects.	Mattarozzi, K., Bagnis, A., Kłosowska, J., Bąbel, P., Cremonini, V., De Palma, A., Fabbri, A., Farinella, E., Puccini, L., Sambri, V., Semprini, S., & Russo, P. M.	2023	Psychological science, 34(5), 603–615. <a href="https://doi.org/10.1177/09567976231163875">https://doi.org/10.1177/09567976231163875</a>
15	What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus.	Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Gaab, J., Jensen, K. B., Atlas, L. Y., Beedie, C. J., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Bussemaker, J., Colagiuri, B., Crum, A. J., Finniss, D. G., Geers, A. L., Howick, J., Klinger, R., Meeuwis, S. H., Meissner, K., Napadow, V., ... Consortium of Placebo Experts	2021	Psychotherapy and psychosomatics, 90(1), 49–56. <a href="https://doi.org/10.1159/000510738">https://doi.org/10.1159/000510738</a>
16	Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain.	Rossetтини, G., Carlino, E., & Testa, M.	2018	BMC musculoskeletal disorders, 19(1), 27. <a href="https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8">https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8</a>
17	Research on placebo analgesia is relevant to clinical practice.	Gay, C. W., & Bishop, M. D.	2014	Chiropractic & manual therapies, 22(1), 6. <a href="https://doi.org/10.1186/2045-709X-22-6">https://doi.org/10.1186/2045-709X-22-6</a>
18	Using contextual factors to elicit placebo and nocebo effects: An online survey of healthcare providers' practice.	Druart, L., Bailly-Basin, E., Dolgopoff, M., Rossetтини, G., Blease, C., Locher, C., Kubicki, A., & Pinsault, N.	2023	PloS one, 18(9), e0291079. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291079">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291079</a>
19	The awareness of contextual factors, placebo and nocebo effects among nursing students: Findings from a cross-sectional study.	Cadorin, L., Rossetтини, G., Testa, M., Geri, T., & Palese, A.	2020	Nurse education in practice, 42, 102670. <a href="https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.102670">https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.102670</a>
20	The impact of contextual factors on nursing outcomes and the role of placebo/nocebo effects: a discussion paper.	Palese, A., Rossetтини, G., Colloca, L., & Testa, M.	2019	Pain reports, 4(3), e716. <a href="https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000716">https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000716</a>

**Tabella 1:** *tabella delle evidenze*

## **4.1 – I fattori contestuali**

Le evidenze supportano la moderna concezione degli effetti placebo e nocebo come risultato dell'interazione delle persone assistite con il contesto sanitario, in cui giocano un ruolo rilevante i fattori contestuali (FC); tutti gli interventi clinico-assistenziali sono composti da due elementi inseparabili: il primo è l'intervento stesso, mentre il secondo è basato sul contesto. La ricerca ha dimostrato che i FC possono essere utilizzati come trigger per gli effetti placebo e nocebo: la risposta placebo è stata associata all'uso ottimale dei FC, mentre il nocebo è stato associato a un contesto negativo che pervade l'incontro clinico.

Per definizione, i fattori contestuali sono multidimensionali e comprendono elementi fisici, psicologici e sociali che caratterizzano l'incontro terapeutico con le persone assistite; sono in grado di suscitare aspettative, ricordi ed emozioni che a loro volta possono influenzare l'esito relativo alla salute, producendo effetti placebo o nocebo. In altre parole, i FC rappresentano il contesto che accompagna qualsiasi trattamento sanitario: un trattamento non viene mai somministrato in una situazione neutra, ma piuttosto in un insieme complesso di FC, che Balint, in un articolo pubblicato sul Lancet nel 1955, definisce "l'atmosfera attorno al trattamento". Miller e Kaptchuk, nel 2008, hanno localizzato l'effetto placebo nell'ambito di cura, definendolo "guarigione contestuale" (Rossetini et al., 2018).

Il contesto può comprendere sia fattori individuali del paziente e dei professionisti sanitari, sia l'interazione tra paziente, sanitari e ambiente di trattamento. Quest'ultimo rappresenta i molteplici fattori coinvolti in un contesto di cura (come la natura specifica del trattamento o dell'intervento infermieristico e il modo in cui viene somministrato) e le dinamiche della relazione terapeutica. Il contesto psicosociale e il rituale terapeutico possono quindi influenzare l'attività cerebrale del paziente e l'esito di cura (Finniss et al., 2010).

I professionisti sanitari, con il proprio ottimismo o pessimismo riguardo alla natura di un trattamento, possono avere un effetto attivo sul risultato: si tratta di una profezia che si auto-avvera, per cui la convinzione di un sanitario circa l'esito del paziente può portare ad un miglioramento o ad un peggioramento dell'esito stesso.

La percezione della competenza, della professionalità, della qualificazione, della reputazione e del livello di formazione dei sanitari, sono elementi importanti per il

paziente e possono contribuire a modificare l'esito clinico-assistenziale. Anche l'ordine e la pulizia della divisa indossata sono in grado di influenzare positivamente la percezione della cura da parte del paziente (Testa & Rossetini, 2016).

La ricerca sui principali mediatori degli effetti contestuali suggerisce che l'aspettativa, il desiderio di un risultato positivo e il condizionamento classico rappresentano una parte significativa della variabilità dell'effetto degli stessi su pazienti diversi (Gay et al., 2014). Recentemente, in letteratura sono stati proposti specifici FC come potenziali fattori innescanti le risposte placebo e nocebo. Questi fattori sono riconducibili a diversi livelli:

1. le caratteristiche del professionista sanitario (ad esempio reputazione professionale, aspetto, cura nell'indossare la divisa, atteggiamenti positivi) e del paziente (ad esempio, aspettative, preferenze, esperienze pregresse, condizioni cliniche),
2. la relazione paziente-operatore (ad esempio, qualità della comunicazione verbale e non verbale, alleanza terapeutica empatica),
3. il trattamento (ad esempio, il colore e la forma del un farmaco, l'approccio centrato sul paziente),
4. l'ambiente sanitario (ad esempio, ambiente confortevole, disposizione della stanza di degenza).

Questi fattori sono intrinseci al rituale terapeutico e i simboli di guarigione presenti nel contesto di cura sono in grado di innescare effetti placebo e nocebo, influenzando la fisiologia e la psicologia del paziente e, in ultima analisi, influenzando il risultato atteso. Il contesto non è pertanto una dimensione vuota, ma rappresenta un potente spazio di guarigione arricchito da fattori emotivi, cognitivi, affettivi, sociali e relazionali (Palese et al., 2019).

Le comunicazioni verbali e non verbali di medici, infermieri ed altri professionisti della salute contengono talvolta numerose suggestioni negative involontarie che possono innescare una risposta nocebo; si pensi ad esempio alle informazioni trasmesse sulle possibili complicanze in sede di consenso informato: i pazienti sono altamente ricettivi alla suggestione negativa, in particolare in situazioni percepite come potenzialmente rischiose, come un intervento chirurgico imminente, una patologia acuta grave o un incidente. L'aspettativa che un trattamento sarà scarsamente tollerato, sia basata sull'esperienza che indotta da informazioni provenienti dai media o da terze parti fidate, può provocare effetti nocebo (Häuser et al., 2012).



Gli sforzi dei sanitari dovrebbero essere quindi volti ad evitare di instillare aspettative negative durante il percorso di cura e durante le valutazioni di follow-up in modo da evitare risposte nocebo ingiustificate. Dato che gli effetti nocebo contribuiscono agli effetti collaterali percepiti e possono influenzare i risultati clinici e l'aderenza terapeutica, occorre considerare come evitarli negli studi e nelle pratiche clinico-assistenziali. Ad esempio, gli effetti nocebo potrebbero essere ridotti adattando la comunicazione con l'assistito in modo tale da bilanciare informazioni veritiere sulle possibili complicanze ed effetti collaterali, con aspettative di miglioramento dei risultati, esplorando le convinzioni del paziente sul trattamento e la precedente storia di cura e malattia (Colloca, 2017).

Data l'importanza dei FC nel promuovere o ostacolare gli effetti placebo e nocebo, un modello concettuale che li integra in un unico quadro concettuale è stato recentemente istituito nel campo infermieristico come base per la formazione e la pratica infermieristica (Palese et al., 2019).

Recentemente, un consenso di esperti internazionali ha raccomandato la formazione sui FC per massimizzare il placebo e minimizzare gli effetti nocebo in ambito clinico-assistenziale per migliorare gli esiti dei pazienti (Evers et al., 2018).

## **4.2 – Implicazioni infermieristiche**

Considerata la quantità di tempo che trascorrono con i pazienti, gli infermieri che conoscono ed utilizzano i FC per innescare la risposta placebo e inibire la risposta nocebo, rappresentano la figura professionale ideale per influenzare positivamente i risultati del processo di cura delle persone assistite. L'uso dei FC da parte degli operatori sanitari è stato studiato principalmente fra infermieri e fisioterapisti: i risultati mostrano che questi professionisti della salute li utilizzano, talvolta inconsapevolmente, senza etichettarli specificamente come tali. Questa forma di utilizzo empirico si forgia attraverso la pratica clinica e il know-how professionale appreso prima della laurea. Uno studio condotto nel 2023 ha valutato la conoscenza e l'utilizzo dei FC tra vari professionisti sanitari e studenti dell'ultimo anno in Francia, Belgio e Svizzera: è emerso l'uso dei FC è diffuso. I FC relativi alla relazione terapeutica (ad esempio, la comunicazione) e al paziente (ad esempio, le esperienze passate dei pazienti o le convinzioni dei pazienti) sono i più utilizzati, mentre i FC riguardanti lo status o la reputazione dell'operatore sanitario, le

convinzioni e le esperienze passate dell'assistito sono meno utilizzati. Gli intervistati reputano che i FC contribuiscano a circa la metà dell'effetto complessivo dell'assistenza sanitaria e sono stati giudicati come più efficaci sui bambini e sugli anziani e simili per uomini e donne; evidenziano inoltre che i sintomi soggettivi sono più suscettibili ai FC rispetto ai segni oggettivi (Druart et al., 2023).

Un ulteriore studio italiano condotto su scala nazionale nel 2016 ha rilevato che gli infermieri sono consapevoli dei FC come elemento per favorire l'effetto placebo e prevenire gli effetti nocebo in concomitanza con interventi infermieristici basati sull'evidenza. I FC valutati dagli infermieri e sperimentati come efficaci riguardano principalmente le qualità dell'infermiere e la qualità della relazione con il paziente. Queste qualità richiedono un grande investimento personale e pertanto gli infermieri dovrebbero essere supportati nello sviluppo di queste qualità già durante il percorso di apprendimento universitario (Palese et al., 2019).

A questo proposito è stato condotto nel 2016 uno studio italiano che ha indagato la conoscenza dei fattori contestuali in relazione agli effetti placebo e nocebo tra gli studenti di infermieristica: i partecipanti hanno riferito di utilizzare i FC durante il tirocinio clinico per promuovere gli effetti placebo/nocebo più spesso di due volte a settimana; utilizzano soprattutto l'approccio professionale al paziente, così come la comunicazione verbale e non verbale, basandosi sulle conoscenze acquisite durante il corso di studi, ma anche sulle qualità personali. Al contrario, gli studenti hanno riferito di credere in misura minore nel valore della divisa, dell'adeguata progettazione ambientale, della reputazione professionale e dell'architettura ambientale nell'innescare effetti placebo o nocebo. Nel caso degli studenti, ad esempio, è stato documentato che uno studente del primo anno abbia riportato esiti negativi anche se l'intervento è stato ben attuato, perché talvolta gli assistiti non si fidano delle competenze degli studenti.

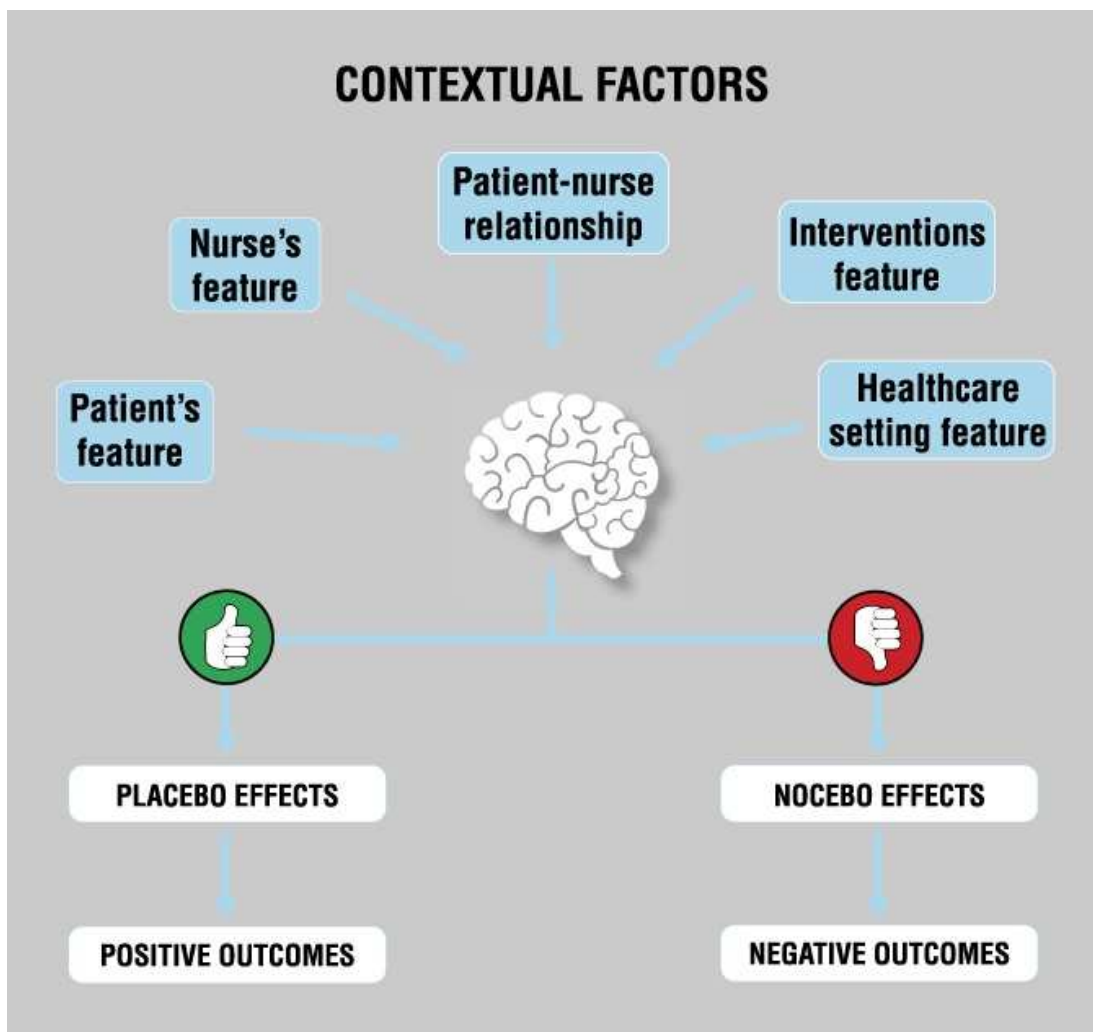
Gli studenti di infermieristica sono consapevoli che l'efficacia degli interventi basati sull'evidenza è influenzata anche da altri fattori e sono altresì consapevoli del valore dei FC, ma occorre implementare la specifica formazione nei piani di studio per promuoverne la loro piena considerazione per quanto riguarda il loro utilizzo, i meccanismi sottostanti, i potenziali effetti, così come le implicazioni etiche (Cadorin et al., 2020).

È stato dimostrato che i fattori contestuali influenzano gli interventi infermieristici e gli esiti dei pazienti innescando effetti placebo/nocebo. Oltre alla conoscenza basata

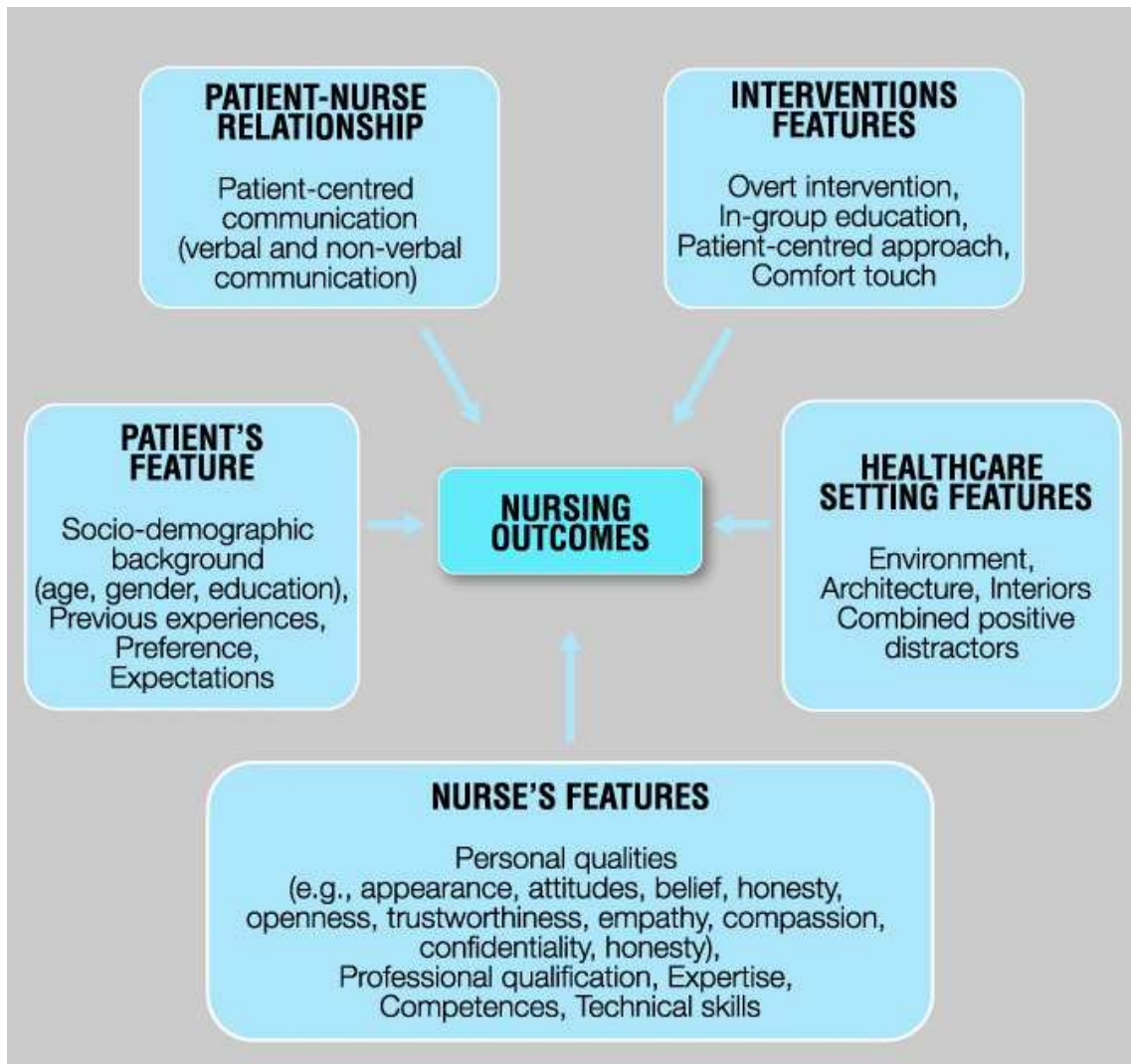
sull'evidenza che funge da pietra angolare dei loro interventi, ci si aspetta quindi che gli infermieri considerino anche che altri fattori potrebbero influenzare i risultati dei pazienti, come gli effetti placebo e nocebo. Nel quadro degli effetti placebo e nocebo sono stati riconosciuti come innescanti una serie di FC inclusi nei seguenti ambiti (Figura 4):

- 1) caratteristiche dell'infermiere e del paziente,
- 2) la relazione paziente-infermiere,
- 3) le caratteristiche dell'intervento,
- 4) le caratteristiche del contesto sanitario.

**Figura 4:** Fattori contestuali di innesco degli effetti placebo e nocebo (Blasini et al., 2017)



Ognuno di questi ambiti comprende specifiche caratteristiche, come sintetizzato in Figura 5.



**Figura 5:** Fattori contestuali come modulatori degli esiti infermieristici (Palese et al., 2019)

Gli infermieri producono di per sé un effetto specifico sull'assistito perché trasmettono informazioni attraverso l'aspetto e il comportamento sull'essenza dell'assistenza infermieristica; la divisa da infermiere è in grado di influenzare la percezione della professionalità e della competenza da parte dei pazienti. Le qualifiche professionali, l'esperienza, le competenze e le abilità tecniche degli infermieri possono influenzare la soddisfazione del paziente e l'aderenza terapeutica. Inoltre, qualità personali come la leadership, atteggiamenti e convinzioni sono componenti che possono influenzare la soddisfazione e l'esperienza complessiva del paziente. Altre qualità personali includono l'onestà, la sincerità, l'affidabilità, l'empatia, la compassione, la riservatezza e l'impegno a fornire la migliore assistenza. Anche l'autenticità, l'assertività, l'umiltà e la capacità di fornire assistenza olistica sono state associate alla soddisfazione del paziente e alla

percezione della qualità dell'assistenza infermieristica. Anche la consapevolezza dei bisogni inespressi che si traduce nell'incoraggiamento a condividere le loro preoccupazioni influenza positivamente i risultati, così come quando ci si prende cura dei pazienti e dei caregivers dimostrando compassione, tolleranza e rispetto e accettando le preferenze e le decisioni del paziente e quando si forniscono informazioni comprensibili sulla malattia e sul percorso di cura. Di contro, l'incapacità di anticipare o riconoscere i bisogni del paziente, la spersonalizzazione che avviene facendo riferimento a lui tramite la diagnosi medica o il numero del letto, il trascurare alcune responsabilità assistenziali, possono farlo sentire abbandonato, vulnerabile, pieno di vergogna, ignorato o insicuro, con effetti negativi sui risultati infermieristici.

Relativamente alle caratteristiche degli assistiti, le precedenti esperienze, le preferenze e le aspettative sono elementi significativi che influenzano sia gli effetti placebo che quelli nocebo. Aspettative, desideri e speranze positivi possono migliorare i risultati infermieristici, mentre ad esempio le aspettative negative di disagio durante i cambi della medicazione della ferita sono state associate a un aumento della comparsa di dolore (noto anche come iperalgesia nocebo).

Nel contesto della relazione paziente-infermiere, una comunicazione centrata sul paziente, basata su strategie verbali e non verbali influenza positivamente l'incontro clinico, migliorando soddisfazione, empowerment, aderenza ai trattamenti assistenziali, fiducia e risoluzione dei sintomi. Diversamente, risultati scadenti per i pazienti si verificano quando il comportamento dell'infermiere viene percepito come insensibile e privo di empatia. Ad esempio, la comunicazione verbale utilizzata dagli infermieri durante la somministrazione dei farmaci influenza la soddisfazione e i sintomi del paziente: il dolore è influenzato positivamente dalla suggestione verbale di miglioramento. Inoltre, la capacità dell'infermiere di interpretare le espressioni del linguaggio corporeo non verbale delle emozioni e/o del disagio può influenzare la soddisfazione del paziente. Adattare la comunicazione non verbale ai deficit sensoriali dei pazienti è cruciale: i pazienti sordi riferiscono un aumento del senso di vulnerabilità, dovuto al timore di riconoscimento ritardato dei loro sintomi e bisogni e di ricevere interventi appropriati.

Diversi elementi degli interventi infermieristici possono influenzare gli esiti del paziente. Mostrare o dire a un paziente che si sta intraprendendo un intervento può stimolare gli effetti placebo. Inoltre, presentare le informazioni sugli effetti collaterali del trattamento sotto forma di probabilità invece che di un semplice elenco, così come bilanciare le informazioni positive e negative, può ridurre gli effetti nocebo. Creare un contesto terapeutico in cui i pazienti possano condividere le proprie esperienze o guardare video in cui altri pazienti riportano la loro esperienza positiva con lo stesso intervento può aumentare la probabilità di effetti positivi del trattamento.

Questo approccio centrato sul paziente è anche in grado di modulare gli effetti dell'assistenza infermieristica. Personalizzare gli interventi infermieristici considerando le preferenze e le esigenze del paziente, responsabilizzandolo nella gestione dell'autocura e garantendo la continuità delle cure, nonché offrendo visite da parte dello stesso infermiere, possono influenzare positivamente risultati quali la soddisfazione del paziente, la compliance, la riduzione di ansia e depressione ed il giudizio globale sull'esperienza di cura. Pertanto, è ideale garantire la continuità dell'assistenza infermieristica secondo il modello del "primary nursing". Quando ciò non è possibile, è auspicabile che i piani di assistenza infermieristica contengano documentazione riguardante i fattori contestuali rilevanti e i loro effetti clinici, con l'obiettivo di garantire coerenza tra turni e contesti per aumentare la probabilità di un esito infermieristico positivo. Anche il tocco, adottato dagli infermieri come gesto di cura, è stato riconosciuto come un fattore contestuale. Il tatto rappresenta la base dell'interazione sociale in quanto veicola informazioni sullo stato emotivo e mentale degli individui coinvolti nella relazione. Nell'assistenza infermieristica, il contatto è stato documentato come un intervento che allevia il dolore, l'ansia, la depressione, i disturbi del sonno, la nausea e l'affaticamento, aumentando così la qualità della vita. Nel toccare i pazienti, gli infermieri comunicano empatia, compassione, affetto, interesse e sicurezza, facilitando così il raggiungimento dei risultati attesi.

L'ambiente fisico di cura e l'uso di elementi decorativi positivi, combinati in un contesto terapeutico, possono influire su dolore, stress ed ansia. Svariati elementi sensoriali dell'ambiente possono modulare gli esiti degli interventi clinico-assistenziale.

Gli ambienti con illuminazione naturale, bassi livelli di rumore e se possibile musica rilassante, sono i più apprezzati dagli utenti. L'uso di aromi gradevoli ed una temperatura adeguata sono fattori importanti da considerare in un contesto terapeutico.

Gli aspetti strutturali dell'ambiente sanitario possono influenzare la percezione della qualità delle cure: gli ambienti con finestre e lucernari, con piante e fiori, con arredi che possano garantire il comfort e la privacy sono più apprezzati. Inoltre, la posizione della struttura sanitaria, la presenza di un parcheggio, un buon accesso ai servizi, ampi orari di accesso per utenti e visitatori e personale di supporto disponibile, sono percepiti come elementi importanti per influenzare l'esperienza di cura (Palese et al., 2019).

## 5- DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La ricerca degli ultimi decenni ha fornito prove sostanziali dei potenziali benefici degli effetti placebo, nonché, più recentemente, dei possibili danni degli effetti nocebo, sulla salute psico-fisica-sociale delle persone assistite.

La scienza moderna non guarda più al placebo e al nocebo solamente come conseguenza della somministrazione di una sostanza inerte, come una pillola di zucchero o una soluzione salina, nel braccio di controllo dei trials clinici, ma piuttosto come a "un cambiamento del corpo o della mente che avviene come risultato del significato simbolico che viene attribuito a un evento o a un oggetto in ambito sanitario", come affermato dal bioeticista americano Howard Brody.

Il contesto psicosociale comprende tutto ciò che circonda la persona assistita lungo il suo percorso di cura e può essere definito come "il rituale dell'atto terapeutico".

Gli effetti placebo sono prodotti da un contesto sanitario positivo che può migliorare i sintomi del paziente; al contrario, gli effetti nocebo sono prodotti da un contesto sanitario negativo che può peggiorare i sintomi del paziente. Nel connotare un contesto sanitario come positivo da parte di una persona assistita, assume un ruolo fondamentale l'interazione con il professionista sanitario: la relazione infermiere-paziente può influenzare fortemente l'innescamento dell'effetto placebo, considerando la quantità e la qualità di tempo e di interazioni da cui è caratterizzata. Gli effetti placebo e nocebo pervadono tutti gli aspetti dell'assistenza infermieristica e comprenderli è fondamentale per migliorare gli esiti di cura. Gli infermieri dovrebbero pertanto considerarsi professionisti con la capacità e l'obbligo di promuovere risposte al placebo per migliorare la salute del paziente e quindi, dal punto di vista didattico, gli effetti placebo e nocebo sono argomenti che dovrebbero essere integrati nel piano di studi universitario delle professioni sanitarie. Gli effetti placebo e nocebo si verificano frequentemente e sono clinicamente significativi, ma sono sottostimati nella pratica clinico-assistenziale.

Nonostante il crescente interesse, la conoscenza e la consapevolezza dell'utilizzo del contesto sanitario per innescare effetti placebo ed evitare effetti nocebo è attualmente limitata ed eterogenea.

Gli infermieri clinici dovrebbero essere supportati nello sviluppo e nel mantenimento delle proprie competenze portando avanti strategie educative non solo riguardanti gli interventi ma anche il contesto in cui vengono attuati. Inoltre, per quanto riguarda le



implicazioni etiche dei fattori contestuali, è stato documentato che gli infermieri considerano gli effetti placebo come reali, con benefici terapeutici e rientranti entro i confini etici nella pratica quotidiana. L'uso consapevole dei fattori contestuali rappresenta un'utile opportunità per migliorare l'assistenza infermieristica basata sull'evidenza senza contravvenire al principio di non maleficenza, dell'autonomia del paziente e del consenso informato.

In conclusione, partendo dalla definizione di diagnosi infermieristica come: “Un giudizio clinico riguardante una risposta umana a condizioni di salute/processi vitali, o la suscettibilità a tale risposta, da parte di una persona, caregiver, famiglia, gruppo o comunità” (NANDA, 2019), le risposte placebo e nocebo rientrano nell'ampia categoria di risposte umane e quindi gli infermieri sono preparati in modo unico a considerarli come parte della valutazione olistica della situazione di ciascun paziente e di conseguenza nella documentazione infermieristica dovrebbe sempre essere inclusa una sezione riservata alla valutazione dei fattori contestuali.

## BIBLIOGRAFIA

- Benedetti, F., & Amanzio, M. (2013). Mechanisms of the placebo response. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 26(5), 520–523. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.006>
- 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>
- Cadorin, L., Rossetini, G., Testa, M., Geri, T., & Palese, A. (2020). The awareness of contextual factors, placebo and nocebo effects among nursing students: Findings from a cross-sectional study. *Nurse education in practice*, 42, 102670. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.102670>
- Colloca L. (2017). Nocebo effects can make you feel pain. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6359), 44. <https://doi.org/10.1126/science.aap8488>
- Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and Nocebo Effects. *The New England journal of medicine*, 382(6), 554–561. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>
- Coste, J., & Montel, S. (2017). Placebo-related effects: a meta-narrative review of conceptualization, mechanisms and their relevance in rheumatology. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(3), 334–343. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew274>
- Druart, L., Bailly-Basin, E., Dolgoploff, M., Rossetini, G., Blease, C., Locher, C., Kubicki, A., & Pinsault, N. (2023). Using contextual factors to elicit placebo and nocebo effects: An online survey of healthcare providers' practice. *PloS one*, 18(9), e0291079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291079>
- Enck, P., Benedetti, F., & Schedlowski, M. (2008). New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 59(2), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.030>
- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., Peerdeman, K. J., ... Kelley, J. M. (2018). Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychotherapy and psychosomatics*, 87(4), 204–210. <https://doi.org/10.1159/000490354>

- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Gaab, J., Jensen, K. B., Atlas, L. Y., Beedie, C. J., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Bussemaker, J., Colagiuri, B., Crum, A. J., Finniss, D. G., Geers, A. L., Howick, J., Klinger, R., Meeuwis, S. H., Meissner, K., Napadow, V., ... Consortium of Placebo Experts (2021). What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychotherapy and psychosomatics*, 90(1), 49–56. <https://doi.org/10.1159/000510738>
- Finniss D. G. (2018). Placebo Effects: Historical and Modern Evaluation. *International review of neurobiology*, 139, 1–27. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.010>
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet (London, England)*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
- Gay, C. W., & Bishop, M. D. (2014). Research on placebo analgesia is relevant to clinical practice. *Chiropractic & manual therapies*, 22(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2045-709X-22-6>
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., Tölle, T. R., & Wolfe, F. (2012). Placebo and nocebo responses in randomised controlled trials of drugs applying for approval for fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*, 30(6 Suppl 74), 78–87.
- Mattarozzi, K., Bagnis, A., Kłosowska, J., Bąbel, P., Cremonini, V., De Palma, A., Fabbri, A., Farinella, E., Puccini, L., Sambri, V., Semprini, S., & Russo, P. M. (2023). No(cebo) Vax: COVID-19 Vaccine Beliefs Are Important Determinants of Both Occurrence and Perceived Severity of Common Vaccines' Adverse Effects. *Psychological science*, 34(5), 603–615. <https://doi.org/10.1177/09567976231163875>
- Palese, A., Cadorin, L., Testa, M., Geri, T., Colloca, L., & Rossettini, G. (2019). Contextual factors triggering placebo and nocebo effects in nursing practice: Findings from a national cross-sectional study. *Journal of clinical nursing*, 28(9-10), 1966–1978. <https://doi.org/10.1111/jocn.14809>

- Palese, A., Rossetini, G., Colloca, L., & Testa, M. (2019). The impact of contextual factors on nursing outcomes and the role of placebo/nocebo effects: a discussion paper. *Pain reports*, 4(3), e716. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000716>
- Rossetini, G., Carlino, E., & Testa, M. (2018). Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8>
- Tavel M. E. (2014). The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. *The American journal of medicine*, 127(6), 484–488. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.002>
- Testa, M., & Rossetini, G. (2016). Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual therapy*, 24, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.04.006>