

L'utilità terapeutica dell'effetto placebo nel rapporto tra medico e paziente

Angelo Guarino

Medico di medicina generale
Specialista in farmacologia clinica
Legnago (VR)

Il placebo - e soprattutto l'effetto placebo, ovvero il potere che il placebo in sé ha sul paziente - è sempre a fianco del medico, costituendo spesso un prezioso alleato nella pratica clinica.

Questo complesso tema è tuttora oggetto di numerosi studi e rappresenta ancora una sfida intrigante per la medicina moderna

L'effetto complessivo di una terapia scaturisce dalla somma degli effetti farmacologici del farmaco e delle risposte placebo aspecifiche associate con l'intervento terapeutico. Il termine placebo, che origina dai salmi funebri inglesi del XVII secolo, configura un finto medicamento, che però costituisce un elemento indispensabile di uno studio clinico controllato. Risale al 1811 la traduzione letterale "piacerò" dell'*Hooper's Medical Dictionary*, che all'epoca definì il placebo come "medicamento dato più per compiacere il paziente che per fornirgli beneficio". Per tornare ai nostri giorni nel 1995 il *Dorland* definì il placebo come una "sostanza o preparazione somministrata per gratificare o soddisfare la necessità psicologica di una terapia da parte del paziente o anche una procedura senza alcun potere terapeutico intrinseco, effettuata a scopo preordinato". La definizione più usuale scelta dai medici riguardo al placebo è "un intervento medico da cui non ci si aspetta un effetto mediante noti o specifici meccanismi fisiologici". Si distingue un placebo intenzionale, quando una sostanza viene volutamente data come placebo (e lo è effettivamente), da un placebo involontario, quando viene somministrato un prodotto creduto attivo, ma in realtà senza provata efficacia.

■ Effetto placebo

Il placebo non è frequentemente impiegato negli ambulatori di medicina

generale, tuttavia l'"effetto placebo", cioè il potere che il placebo ha sul paziente, è sempre a fianco, del medico costituendo spesso un prezioso alleato nella pratica clinica.

Il placebo vero e proprio va infatti distinto dall'effetto placebo, cioè da quella carica di fiducia che il medico deve sapere trasmettere al paziente nei confronti del farmaco per riuscire ad aggiungere alla sostanza un'ulteriore potenzialità terapeutica. Quest'ultima deriva da quello che il farmaco significa per il paziente e varia, pertanto, da caso a caso. È fondamentale che il paziente abbia la convinzione che la sostanza da somministrare sia personalizzata e che, tramite essa, il medico si occupi di lui e si prenda cura del suo stato di salute.

Dunque, l'effetto placebo è l'azione psicologica e psicofisiologica prodotta dal placebo; si riscontra per qualunque composto, attivo o inerte che sia, ed è una conseguenza del rapporto medico-paziente, dell'importanza che il paziente attribuisce all'intervento terapeutico e dell'atteggiamento mentale indotto dalla situazione terapeutica e dal medico. L'entità dell'effetto placebo varia notevolmente da individuo a individuo e in uno stesso paziente nei diversi momenti e il risultato può essere favorevole o sfavorevole rispetto agli obiettivi terapeutici prefissati. Sfruttata vantaggiosamente, quest'arma può integrare notevolmente gli effetti farmacologici e decretare il successo o il fallimento di una terapia. Non si tratta solo di forza della suggestione, ma anche di fiducia, di speranza, di voglia di guarire e ascol-

tare il medico: una miscela di ingredienti che non debbono essere mai dimenticati in una prescrizione. Si è di fronte a una vera e propria "medicina" che mette in moto meccanismi ancora poco noti, ma che suscitano crescente interesse negli studiosi, dato che hanno un importante ruolo a livello biologico.

■ Il medico come "pillola"

Assodato che una parte consistente dell'effetto di un farmaco deriva dalla convinzione del paziente, ma anche del medico, di trovarsi di fronte alla risoluzione del male, anche la visita e il colloquio con il medico assumono valore placebo, in quanto l'incontro e la presenza rassicurante rappresentano, per il malato, una terapia.

Molti risultati nella pratica clinica derivano dalla fiducia che il paziente ripone nella terapia e nel curante: quest'ultimo sa bene di non potere mai prescindere dall'effetto placebo. La forza del placebo risiede non solo nella sostanza in sé, ma soprattutto nella personalità del malato e nelle capacità del medico: di conseguenza è da ritenere possibile l'esistenza di medici in grado di indurre costantemente un effetto, indipendentemente dalla pertinenza della cura.

Quanto detto è particolarmente vero quando il medico curante riesca a cancellare la paura e l'ansia nel paziente.

Infatti la tensione innesca una serie di meccanismi a livello neuro-ormonale che hanno ripercussioni negati-

ve dal punto di vista biologico.

Ansia, depressione, panico, tensione e stress debbono essere considerate delle vere e proprie patologie e per chi ne è affetto il primo placebo risulta essere proprio il medico. Il rapporto che quest'ultimo riesce a stabilire col paziente e il modo in cui propone e descrive il farmaco prescritto è di vitale importanza per il successo terapeutico finale. Molti ricercatori ritengono, pertanto, che il vero effetto placebo non sia dato dal trattamento in sé, ma piuttosto dalla dinamica della relazione che si instaura tra il medico e i suoi assistiti; sono trascorsi oltre 40 anni, in effetti, da quando Michael Balint coniò l'espressione, passata alla storia della medicina, "il medico come pillola".

C'è anche chi ritiene che in una medicina sempre più tecnologica, che tende a spersonalizzare il paziente, si rischia di rinunciare ulteriormente a stabilire una comunicazione efficace, a maggior ragione se lo si inganna con una pillola che non c'è: costoro sostengono che il recupero della comunicazione e della fiducia permetta di ottenere molti più risultati di un trattamento ingannevole.

Il placebo è utilizzato in medicina sin dai tempi antichi e, sicuramente, rappresenta un fenomeno interessante sia dal punto di vista clinico sia filosofico. Nelle ricerche cliniche è necessario confrontare un nuovo trattamento con uno standard e, non di rado, si usa il placebo per valutare se la nuova terapia ha un effetto; il trattamento standard per capire se il nuovo è migliore o, nelle ricerche di equivalenza, se è almeno uguale a quello standard. La giustificazione per l'avvio di una ricerca clinica è che sussista uno stato di incertezza sull'efficacia di un nuovo trattamento rispetto a uno di controllo, di efficacia già nota.

Letteratura recente

In un recente studio pubblicato sul *Journal of General Internal Medicine*, è stata valutata la frequenza delle prescrizioni di placebo, ossia di medicine inattive, e i motivi che spingono i medici a utilizzarle. Gli autori hanno

somministrato un questionario a 466 specialisti di medicina interna, delle università di Chicago, dell'Illinois e alla Northwestern, ricevendo risposta da quasi 50% degli interpellati.

I risultati sono stati interessanti, certo non del tutto inattesi, ma sicuramente da meritare profonda riflessione: nell'indagine il 48% dei medici ammette di avere prescritto in passato farmaci inefficaci, come placebo, solo per compiacere i propri pazienti ansiosi. Sono emerse prescrizioni di vitamine, integratori alimentari a base di erbe, infusioni saline, farmaci omeopatici con concentrazioni di principio attivo troppo basse per avere un qualsiasi effetto terapeutico, antibiotici anche in presenza di un'infezione virale: sono i prodotti ai quali fanno riferimento quasi metà dei medici interpellati per "accontentare" i loro pazienti più ansiosi, quelli che non si sentono tranquilli e soddisfatti se non escono dallo studio con in tasca una prescrizione. Emerge come i medici attuano tale pratica principalmente quando le lamentele dei pazienti appaiono sfumate e imprecise o la richiesta di farmacoterapia è "ingiustificata", per esempio allo scopo di riuscire meglio a controllare il dolore.

Nello specifico i risultati della ricerca hanno mostrato che:

- il 49,6% dei medici contattati ha risposto al questionario (231 su 466);
- il 45% di chi ha risposto ha affermato di usare il placebo di routine.

Tra i medici che usano il placebo:

- il 34% presenta il placebo al paziente come "una sostanza che lo potrebbe aiutare, ma sicuramente priva di effetti collaterali e non nociva";
- 19% presenta il preparato come "una medicina";
- 9% come "una medicina senza effetti particolari";
- solo il 4% informa il paziente che gli sta precrivendo un placebo.

La ragione principale dell'uso del placebo, utilizzato frequentemente in aggiunta ad altri farmaci, è per tranquillizzare il paziente, specie se quest'ultimo è ansioso.

Dall'indagine emerge molto disaccordo tra i medici sulla definizione

di placebo e su come funzioni esattamente: il 96% crede che il placebo abbia effetti terapeutici, il 40% ritiene che possa fornire benefici fisiologici per alcuni disturbi.

Il 48% ha ammesso di avere somministrato placebo, almeno una volta, in casi in cui non v'era alcun supporto scientifico razionale a tale trattamento. Infine il 12% degli intervistati ritiene che il placebo debba essere categoricamente proibito nella pratica clinica di routine, soprattutto perché certo del fatto che la reazione psicologica di un paziente possa ripercuotersi sulla sua salute. Proprio per questi motivi, essi suggeriscono che una valida alternativa all'uso del placebo potrebbe venire da meditazione, yoga, tecniche di rilassamento e preghiera, eccetera.

Mentre decenni orsono i medici usavano il placebo principalmente su pazienti che amplificano sintomi e malattie (*faking symptoms*), lo studio evidenzia come oggi il placebo sia invece percepito come un vero e proprio strumento terapeutico.

Tuttavia, risulta stridente il contrasto col diritto del paziente a esprimere il consenso informato, visto che nella maggior parte dei casi non viene dichiarato esplicitamente che si tratta di un placebo. È pertanto indispensabile che le implicazioni etiche, sociali e mediche di tali comportamenti debbano essere ben discusse, vagliate e chiarite.

D'altro canto, il placebo è in grado di mettere in moto quei meccanismi psicologici che alla fine determinano dei benefici concreti per il fatto che viene ritenuto un farmaco a tutti gli effetti da parte di chi lo assume.

Esempi nella pratica ambulatoriale

I casi nella pratica quotidiana ambulatoriale abbondano e ogni medico di famiglia ha potuto sicuramente verificare come in certi pazienti lo stesso principio attivo, seppur somministrato in formulazioni e dosi bioequivalenti, sia talvolta capace di produrre effetti terapeutici o eventi indesiderati estremamente variabili a seconda del nome e/o colore della confezione.

Riguardo a ciò, svariati studi, non

solo di marketing farmaceutico, confermano che le compresse di tranquillanti mostrano maggiore efficacia se sono bianche, verde chiaro o blu, mentre il rosso e il giallo conferiscono ai farmaci antidepressivi un maggiore potere curativo. Il marrone o il verde scuro paiono fornire maggiore potere ai lassativi (tabella 1).

Oltre al colore assumono un ruolo chiave anche altre caratteristiche: per esempio più basso è il livello culturale di un paziente maggiore sarà l'efficacia conferita alla medicina da un sapore cattivo o disgustoso. Si ritiene che possa trattarsi di un retaggio di terapie infantili a base di oli di pesce o di altri intrugli sgradevoli.

Alcune ricerche hanno mostrato come l'efficacia di un farmaco possa essere legata al costo dello stesso e, specie in antibioticoterapia, al tipo di somministrazione effettuata. In quest'ultimo caso, ben conosciuto dal medico di famiglia, si tratta prevalentemente di soggetti anziani ed entrano in gioco ricordi di tempi lontani in cui molte cure, all'epoca pionieristiche e quindi miracolose, erano effettuabili quasi esclusivamente per via parenterale.

■ Non solo suggestione

Che l'effetto placebo non sia del tutto una suggestione lo dimostrano vari studi, tra i quali quello pubblicato da Jon-Kar Zubieta e coll. dell'Università del Michigan sul *Journal of Neuroscience* è emblematico. Gli autori hanno dimostrato che assumere una pillola di zucchero credendo che sia un farmaco contro il dolore spinge il cervello a produrre endorfine. La sensazione psicologica, data dall'illusione del beneficio della cura, è quindi in grado di scatenare un meccanismo chimico ben misurabile in laboratorio, con il risultato finale che il dolore diminuisce davvero.

Nello studio citato, 14 giovani volontari hanno accettato di sottoporsi a una pratica piuttosto dolorosa, ovvero l'iniezione nei muscoli della mascella di una soluzione salina. In alcuni casi ai volontari veniva data l'illusione di ricevere anche un farmaco antidolorifico, cosa non vera, ciononostante nel cervello di tali volontari

Tabella 1

Caratteristiche per fare funzionare meglio i farmaci

Classi farmacologiche	Caratteristiche
• Ansiolitici	Formulazione in gocce
• Antibiotici	Somministrazione intramuscolo
• Antidepressivi	Colore rosso o giallo
• Lassativi	Colore marrone o verde scuro
• Ricostituenti, antiastenici, polivitaminici	Somministrazione intramuscolo, sapore sgradevole
• Tranquillanti	Colore bianco, verde chiaro o blu

scattavano delle reazioni che un apparecchio PET è stato in grado di registrare. Quando i medici comunicavano ai volontari di avere somministrato l'analgescico, i neuroni iniziavano a produrre endorfine, sostanze note come oppioidi endogeni, che hanno il compito di posizionarsi in corrispondenza dei recettori nervosi del dolore, bloccandoli e impedendo alla sensazione spiacevole di trasmettersi da una cellula all'altra.

Che l'illusione producesse dei cambiamenti concreti nel cervello era, in realtà, stato intuito da tempo. Sempre all'Università del Michigan, un team di ricercatori era riuscito a osservare le aree cerebrali che si attivavano quando un volontario veniva sottoposto a uno stimolo doloroso e una speciale telecamera aveva dimostrato che l'effetto placebo riduceva l'attività cerebrale in zone come il talamo, l'insula e la corteccia cingolata anteriore, aree cerebrali notoriamente implicate nel meccanismo percettivo del dolore.

Dunque una prova evidente che il meccanismo di soffocamento della sofferenza era in azione, messo in moto dall'illusione di avere ricevuto un supposto analgesico: per la prima volta sono stati osservati scientificamente i circuiti coinvolti e si è perfino individuato l'esatto mediatore chimico. Ovviamente si tratta delle endorfine, sostanze che agiscono sui recettori del dolore analogamente a eroina, morfina, metadone e anestetici in generale.

Tali ricerche, arrivate esattamente a mezzo secolo dalla scoperta del placebo, hanno sicuramente gettato un ponte, il "trait d'union" ancora mancante, fra l'aspetto psicologico e

quello organico: la connessione corpo-mente da sempre ipotizzata.

Nel 1955 infatti sul *Journal of the American Medical Association* comparve il famoso articolo dal titolo "Il potente placebo" a firma di Henry Beecher, medico anestesista di Boston, stupito dal fatto che inutili pillole di zucchero o bicchieri di acqua fresca riuscissero a fare effetto sul 35% dei pazienti cui venivano somministrati al posto dei veri farmaci.

Va aggiunto che la risposta degli individui alla somministrazione di un placebo non sono sempre uguali. Lo hanno notato anche gli sperimentatori dell'Università del Michigan che, dopo averne osservato le reazioni, hanno diviso i loro pazienti in "poco reattivi" e "molto reattivi", definiti da una riduzione del dolore rispettivamente inferiore o superiore al 20%.

Da cosa dipendano tali differenze sfugge ancora agli studiosi; sicuramente sarà oggetto di indagini future che ne chiariranno gli intimi meccanismi. Intanto prosegue l'acceso dibattito tra quei medici che non trovano etico ingannare un paziente somministrandogli un medicinale falso, e chi, seguace di Machiavelli, si affida ciecamente al brano della Repubblica di Platone, secondo cui "la menzogna è inutile agli dèi, ma utile agli uomini come farmaco".

La stessa World Medical Association ha stabilito che i nuovi trattamenti debbono essere confrontati "con i migliori metodi diagnostici e terapeutici disponibili" e giudica occasionalmente accettabili i trial contro placebo se lo impongono esigenze metodologiche pressanti e scientificamente solide o se lo studio riguar-

da una patologia minore e non espone i pazienti randomizzati al placebo a un rischio di danno grave o irreversibile.

Riflessioni

È probabilmente erroneo ritenere che l'effetto placebo non implichi nulla di organico: esso, al contrario, è capace di modificare parametri fisici come l'acidità gastrica (in effetti l'efficacia del placebo in patologie quali il reflusso gastroesofageo, la dispepsia e perfino ulcera peptica è solo leggermente inferiore agli antiacidi e anti-H2 potendo arrivare a dare remissioni sino al 35-40%), la peristalsi intestinale, il diametro pupillare, la frequenza e la gittata cardiaca, la pressione arteriosa e parametri come la colesterolemia. In uno studio di circa 10 anni orsono, tale valore risultò inferiore di quasi il 30% in pazienti che erano stati ricevuti con cortesia in un ambiente accogliente e dopo avere loro concesso 15 minuti di rilassamento su un lettino, rispetto ad altri soggetti esaminati in condizioni stressanti. Considerando le varietà di condizioni cliniche in cui è stato sperimentato il placebo, si notano valori di risposta positiva assai costanti, che in media si pongono intorno al 35-40% (tabella 2).

Vantaggi e limiti del placebo

Via di somministrazione

In ordine di efficacia decrescente il placebo può essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare, in compresse e in supposte. Le gocce sono particolarmente interessanti in quanto obbligano il paziente a contarle minuziosamente, aumentando la sua partecipazione attiva al trattamento.

Andamento temporale

In genere il placebo agisce più rapidamente del principio attivo, in particolare nel dolore, nella depressione e nelle forme ansioso-depressive. Ulteriori osservazioni, tendenti a chiarire i pattern di risposta al placebo in vari tipi di patologie, hanno mostrato come in ambito ansioso-

Tabella 2
Miglioramento soggettivo (%) dopo somministrazione di placebo

• Allergia a graminacee	22%	• Ipertensione arteriosa	51-60%
• Ansia e tremori	30%	• Ipomobilità intestinale	27%
• Artrosi	50-80%	• Cinetosi	58-61%
• Depressione	30-40%	• Morbo di Parkinson	6-18%
• Dolori	4-86%	• Ulcera peptica o duodenale	55-88%

depressivo vi fossero molte similitudini con l'andamento temporale dell'effetto degli antidepressivi.

Picco d'azione

Il picco d'azione è molto precoce. Per esempio nel caso di una terapia antalgica ha un picco ad un'ora dalla somministrazione, mentre per l'acido acetilsalicilico il picco è a due ore.

Durata d'azione

In media l'efficacia del placebo si protrae per circa 2-3 settimane, specie nel dolore; vi sono, tuttavia, oscillazioni molto ampie da caso a caso.

Relazione dose-efficacia

In caso di insuccesso è talvolta sufficiente l'aumento del numero di compresse di placebo per incrementarne l'effetto. Anche gli effetti collaterali percepiti dal paziente sono controllabili con la riduzione del dosaggio.

Dipendenza

Non deve sorprenderci che siano stati riportati perfino casi di dipendenza dal placebo con sintomi sovrapponibili all'astinenza da oppiacei.

Effetti collaterali

Il placebo può provocare effetti collaterali (effetto nocebo) non di rado simili a quelli provocati dai farmaci di confronto. Particolarmente intensi sono gli effetti secondari del placebo utilizzati in doppio cieco con le benzodiazepine. I sintomi più frequentemente accusati dai pazienti sono, in ordine decrescente, la sonnolenza, la stanchezza, i disturbi gastrointestinali, la difficoltà di concentrazione, la cefalea, le vampate di calore e il tremore. La tipologia degli effetti collaterali rispecchia quella attesa dal paziente in relazione al tipo di farmaco che lo stesso suppo-

ne di avere assunto. Nel famoso studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators) - condotto per valutare l'efficacia in prevenzione secondaria della terapia ipocolesterolemizzante con pravastatina - che arruolò oltre 4.000 soggetti, randomizzati, metà dei quali trattati con 40 mg/die di pravastatina, gli altri con placebo, furono costretti ad interrompere l'assunzione delle pillole per eventi avversi il 2.2% dei trattati contro il 3.6% dei controlli.

BIBLIOGRAFIA

- Bellantuono C, Tansella M. Gli psicofarmaci nella pratica terapeutica (terza ed). Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1993.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390-402.
- Evans FJ. Expectancy, therapeutic instructions and the placebo response. In: Placebo. Theory, research and mechanism. The Guildford Press, New York 1985.
- Greene BM, Taylor HR, Cupp EW et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 133-8.
- Greenberg DS. Dubious ethics in NIH's foreign vaccine trials. *Sci Gov Rep* 1994; 24: 1-6.
- Grünbaum A. Explication and implication of the placebo concept. In: Placebo. Theory, research and mechanism. The Guildford Press, New York 1985.
- Harrington A. The placebo effect: an interdisciplinary exploration. Harvard University Press 1997.
- Lemoine P. Le mystère du placebo. Odile Jacob, Paris 1991.
- Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-98.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 7-10.
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human [micro]-opioid activity during pain. *PNAS* 2007; 104: 11056-61.
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *J Neurosci* 2005; 25: 7754-62.