

EFECTE PLACEBO I NOCEBO: Com fer servir l'efecte placebo i evitar l'efecte nocebo per optimitzar el tractament a la pràctica clínica

Laura Diego i Laia Robert

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

Resum

Un placebo és defineix com una substància farmacològicament inert, però amb capacitat per induir un benefici terapèutic o efectes adversos. De fet, qualsevol tipus de tractament, en el context d'una intervenció terapèutica, pot actuar com un placebo que indueix una resposta que no és atribuïble a les seves propietats. Els efectes placebo i nocebo formen part de tot procés terapèutic i com a tal estan presents a la pràctica clínica. Tot i que generalment passen desapercebuts tenen la capacitat d'impactar de forma positiva o negativa sobre el resultat global dels tractaments. És essencial que els professionals aprenguin a reconèixer aquests fenòmens a la practica clínica, així com la seva capacitat per induir en la consulta un efecte placebo o per evitar l'efecte nocebo i optimitzar el tractament. Hi ha estratègies basades en l'evidència que poden ajudar al maneig d'aquests fenòmens, com són la modulació de les expectatives i les experiències del pacient, la comunicació apropiada de la informació i la promoció de la interacció social entre pacients prèviament tractats amb èxit. És clau establir una bona relació metge/metgessa-pacient basada en la confiança, l'empatia i l'assertivitat per optimitzar el tractament i millorar la qualitat de vida dels pacients.

Paraules clau: placebo, nocebo, pràctica clínica, eficàcia, seguretat.

Introducció

Un placebo és una substància farmacològicament inert que acompanyat d'una intervenció curativa li confereix un efecte terapèutic. No obstant això, també és habitual considerar el placebo no només la substància inert, sinó la intervenció que té un valor farmacològic, clínic o físic, per a algunes malalties, però no pel trastorn per al qual es prescriu i en aquests cas s'acostuma a parlar de pseudoplacebo.¹ Al llarg de la història, la utilització de placebos, com per exemple les sagnies, l'administració d'arsènic a les ferides o l'oli de serp ha estat habitual. Durant el segle XVIII, la utilització de medicació inert es va centrar en l'ús d'una substància sense valor terapèutic i no és fins al segle XIX que

es va començar a fer servir com una forma de complaença més que com un tractament.^{2,3} Des de la segona mitat del segle XX, l'ús de placebos es va centrar fonamentalment en el context de l'assaig clínic com instrument per valorar el veritable efecte terapèutic atribuïble a un medicament.

Juntament amb els beneficis terapèutics que proporciona l'administració d'un placebo, s'ha constatat també l'aparició d'efectes adversos. Walter Kennedy va introduir l'any 1961 el terme nocebo per descriure aquesta altra cara negativa del placebo.⁴ Tot i que l'efecte nocebo encara és desconegut, fins i tot entre alguns professionals sanitaris, en els últims anys s'ha incrementat l'interès per estudiar-lo.^{1,5}

No obstant això, qualsevol tipus de tractament en el context d'una intervenció terapèutica pot actuar com un placebo i és el que s'anomena efecte placebo, que es defineix com qualsevol resposta atribuïble a un tractament, però no a les seves propietats. Aquest *Butlletí* revisa els efectes placebo i nocebo en el context de la pràctica clínica, tot centrant-se en el seu mecanisme d'acció, en els factors condicionants i en les estratègies que poden fer servir els professionals sanitaris per modular aquests fenòmens i optimitzar el tractament a la pràctica clínica. Queda fora de l'abast d'aquesta revisió la utilització de placebos en la pràctica clínica i en els assajos clínics, així com el seu impacte en la recerca clínica.

L'efecte placebo i nocebo

L'efecte placebo es defineix com la millora dels símptomes i l'efecte nocebo com la inducció d'efectes adversos, reals o percebuts, induïts per l'administració d'una substància farmacològicament inerta. No obstant això, s'ha de tenir en compte que des d'un punt de vista més ampli, l'efecte placebo i nocebo, es refereixen al conjunt d'esdeveniments atribuïbles al context terapèutic que incorpora símbols i interaccions pròpies de la participació en la intervenció terapèutica.³ Aquesta definició admet que **l'efecte placebo i nocebo es presenta també en els tractaments amb una substància farmacològicament activa i s'expliquen com aquella part de la resposta no atribuïble o que no pot ser explicada per l'acció farmacològica coneguda del medicament.**⁶

La majoria dels trastorns presenten un curs clínic amb fluctuacions dels símptomes i això complica fer una diferència clara entre l'efecte placebo/nocebo i l'evolució natural de la malaltia o l'aparició d'un nou símptoma independent.⁶ Cal tenir en compte, a més a més, que els efectes placebo i nocebo poden ser difícils d'interpretar i aïllar d'altres efectes que també poden condicionar la resposta terapèutica com la regressió a la mitjana, la resolució espontània o l'efecte Hawthorne, entre d'altres (vegeu taula 1).

L'efecte placebo i nocebo ha estat estudiat tradicionalment en l'analgèsia i la síndrome del còlon irritable, i més recentment, en altres àrees, com la dermatologia i la psiquiatria.⁶ Actualment, hi ha evidència robusta que aquests fenòmens són significatius i mesurables en una sèrie de trastorns com el dolor, la depressió, la fatiga, la malaltia de Parkinson, les al·lèrgies o les deficiències immunològiques.⁷ En general, s'accepta que els efectes placebo i nocebo presenten beneficis terapèutics sense alteració de la fisiopatologia de la malaltia.⁴ D'aquesta manera, mentre que l'efecte placebo no pot alterar el volum tumoral, hi ha estudis que han mostrat que podria reduir alguns símptomes associats al càncer com el dolor, la pèrdua de la gana, l'ansietat i la depressió.⁸

Mecanismes d'acció i factors condicionants

Hi ha una gran variabilitat interindividual en la resposta a placebo i nocebo. Es desconeix amb exactitud el seus mecanismes d'acció, no obstant això, hi ha consens en el fet que presenten una base psicològica i neurobiològica i sembla que també hi podria haver factors genètics implicats.

Des del punt de vista psicològic, la interrelació entre diversos factors psicosocials (les expectatives, el condicionament, l'aprenentatge, la memòria, la motivació, la somatització, la reducció de l'ansietat, etc.) i factors ambientals del context terapèutic contribueixen als efectes placebo i nocebo. **Els dos mecanismes principalment implicats són les expectatives i el condicionament que alhora es consideren complementaris:**

Les expectatives: suposen una possibilitat realista que el tractament sigui efectiu (o nociu). Es tracta d'un procés cognitiu d'anticipació de desig d'alleugeriment dels símptomes que en el cas de l'efecte nocebo es manifesta en forma de por o repulsió al tractament.^{1,5,6}

El condicionament: es relaciona amb les experiències prèvies al tractament que generen un aprenentatge i que poden contri-

Taula 1. Fenòmens que poden intervenir en la resposta terapèutica (adaptada d'INFAC)¹

Veritable efecte placebo	S'afegeix als efectes de la medicació. Es podria explicar per l'expectativa i el condicionament
Efectes psicoterapèutics inespecífics	La interacció clínica durant les visites és habitualment un suport emocional per al pacient
Regressió a la mitjana	Es defineix com la tendència que tenen els valors d'una variable contínua, quan són extrems i estan allunyats de la mitjana, en apropar-se a aquest valor quan la variable es mesura en diverses ocasions
Resposta espontània o remissió	Quan més llarga és la durada d'un tractament, més alta és la probabilitat que els pacients responguin o la malaltia remeti en funció de la història natural de la malaltia
Efecte Rosenthal o Pigmalión	En el context terapèutic, tant els clínics com els avaluadors, al llarg del temps poden donar menys importància als símptomes. Això pot donar lloc a una falsa impressió de millora
Efecte Hawthorne	Es produeix quan l'acte de mesurar influeix en el valor que s'està mesurant com en l'efecte bata blanca

buir en l'efecte del tractament a través de processos fisiològics no conscients, com ara la secreció hormonal o la resposta immunitària.^{1,3}

La interpretació més acceptada és que l'administració d'un placebo crea expectatives en les futures respostes. D'aquesta manera quan més alta sigui l'expectativa, més potent seran els efectes placebo o nocebo, així com el condicionament futur. Per tant, sembla que l'èxit o el fracàs de la primera interacció és crític per al desenvolupament de futures respostes.¹

Els estudis empírics mostren que aquests dos factors psicològics (expectatives i condicionament) posen en marxa una sèrie de mecanismes neurobiològics que s'han relacionat principalment amb les vies opioides i dopaminèrgiques, i en el cas de l'efecte nocebo també amb la colecistocinina. D'aquesta manera, per exemple en l'analgèsia amb placebo s'han observat canvis en el sistema d'opioïdes i cannabinoides endògens que és possible revertir-la amb naloxona.^{1,9}

L'ús de placebo a la pràctica clínica

No hi ha cap país que disposi d'una regulació per a la utilització de placebo en el context clínic.⁷ L'ús de placebo sense el coneixement del pacient està limitat per consideracions legals i ètiques, com el consentiment informat, i crea un potencial conflicte entre dos principis de la bioètica: la beneficència i l'autonomia del pacient.^{1,5}

La utilitat i indicació de l'ús de placebos és una qüestió controvertida. No hi ha evidència que justifiqui fer servir un placebo a la pràctica clínica, tot i això, les enquestes mostren que el seu ús és relativament freqüent. Als Estats Units d'Amèrica indiquen que el 45% dels metges i metgesses reconeixen que han fet servir un placebo.¹⁰ A Europa, les dades d'una enquesta mostren que al Regne Unit un 12% dels metges i metgesses d'atenció primària han fet servir placebos purs (comprimit de sucre), però aquesta dada puja fins al 97% si es tracta d'un pseudoplacebo (com per exemple, fer servir vitamines en absència d'una deficiència). A Dinamarca, un 86% dels professionals sanitaris admeten que els fan servir com a mínim una vegada a l'any.⁷ Els motius pels quals justifiquen la seva utilització són per tranquil·litzar el pacient (18%), en situacions en les quals hi ha una demanda "injustificada" de medicaments per part del pacient (15%), quan la resta d'alternatives terapèutiques han fracassat (11%) o, fins i tot, com a eina diagnòstica (4%).^{6,11} Sorprenentment, les enquestes que han explorat la percepció dels usuaris mostren que els pacients consideren que la utilització del placebo podria ser acceptable en determinades circumstàncies.¹²

Què sabem sobre l'efecte placebo i nocebo?

La recerca mostra que l'efecte placebo **és un fenomen biològic real que es deriva del context psicosocial durant la intervenció terapèutica**. De fet, els estudis mostren que els benefi-

cis d'administrar un medicament de forma explícita per tractar l'ansietat, el dolor o la depressió són sempre superiors que si aquests medicaments s'administren de forma inadvertida.^{3,13} La magnitud de l'efecte placebo s'ha demostrat, per exemple, en estudis de dolor dental postoperatori on l'administració de solució salina informant el pacient que rebia un analgèsic, va mostrar una reducció del dolor comparable amb l'administració de 6-8 mg de morfina administrada sense haver-ne informat prèviament el pacient.³

El **tipus d'intervenció** pot afectar l'efecte placebo i nocebo. Alguns estudis mostren que diferències en aspectes com el color i la forma d'un comprimit,¹⁴ ser de marca o genèric, la via d'administració o, fins i tot, el cost,¹⁵ poden afectar l'eficàcia d'un medicament.⁸ Així doncs, avui en dia sembla que si un medicament és vermell, té un preu elevat, és de marca i injectable; la resposta terapèutica és superior que quan és blau, té un preu baix, és genèric i s'administra per via oral.³

Les **expectatives** han demostrat influir de forma significativa en els resultats clínics. Les paraules emprades pels professionals sanitaris tenen una gran influència: acompanyar l'administració d'un placebo amb la frase "aquest és un analgèsic potent", genera analgèsia.³ De la mateixa manera, s'ha de tenir en compte que la informació pot generar expectatives, és essencial evitar traslladar les percepcions negatives o els dubtes sobre l'eficàcia d'un tractament per tal d'evitar l'efecte nocebo. Un estudi mostra com una inducció verbal negativa del tractament pot bloquejar l'efecte analgèsic d'un opioïde com el ramifentanil.¹⁶ Actualment, hi ha un interès creixent en l'estudi de l'efecte nocebo dels biosimilars. Sembla que la manca de coneixements i les falses percepcions d'aquests medicaments podrien contribuir a desencadenar un efecte nocebo quan es realitza una substitució (*switch*). Atès que els biosimilars tenen un paper crític en l'accés a medicaments biològics efectius i segurs, així com un gran impacte sobre el cost sanitari, és essencial que els agents implicats apliquin estratègies per a la reducció de l'efecte nocebo.¹⁷

El **condicionament** és un tipus d'aprenentatge on s'associen dos episodis de forma conscient o inconscient.³ L'aprenentatge que prové d'experts crea prejudicis difícils de modificar i, per aquest motiu, el contacte i l'aprenentatge social a través de pacients amb experiències d'èxit s'ha mostrat efectiu. D'altra banda, les experiències negatives generen associacions negatives que poden induir un efecte nocebo. L'exemple clàssic és el de l'anticipació de les nàusees i els vòmits induïts per quimioteràpia en els pacients oncològics i que sembla que es podrien minimitzar amb modificacions dels estímuls presents al context en què es desenvolupen.^{3,18}

Estratègies per optimitzar el tractament

Els efectes placebo i nocebo contribueixen a la resposta global del tractament en la majoria de les intervencions.

Tant des del punt de vista del metge o metgessa com del pacient, l'objectiu de qualsevol intervenció és obtenir la màxima efectivitat del tractament, independentment de si aquestes millores es basen en efectes farmacològics específics, en l'efecte placebo o en una combinació d'ambdós. Entendre com es comporten aquests fenòmens en el context clínic és una qüestió rellevant i seria desitjable fer servir de forma sistemàtica estratègies basades en l'evidència per tal d'optimitzar el tractament.¹⁹

La base d'aquestes estratègies és establir una bona relació metge/metgessa-pacient ja que la interacció entre ambdós és possiblement el factor psicosocial més important en la generació de l'efecte placebo.³

En aquest sentit, un estudi ha demostrat com el canvi d'un estil d'interacció tècnica a una interacció empàtica i càlida incrementa l'eficàcia del placebo de 42% al 85% en pacients amb la síndrome del còlon irritable.^{20,21} La resta d'estratègies disponibles es basen, fonamentalment, en la modulació de les expectatives i el condicionament per maximitzar l'efecte dels beneficis del tractament i minimitzar-ne els efectes adversos.

Com maximitzar l'efecte placebo?

L'efecte placebo contribueix substancialment al resultat clínic en la majoria de les situacions, però a la pràctica clínic no es fan servir sistemàticament els mecanismes per potenciar-lo (vegeu taula 2).

Les **expectatives** dels pacients han demostrat contribuir als resultats de diferents trastorns. En primer lloc, s'haurien d'identificar els pacients amb creences negatives per intervenir i millorar les seves expectatives; i en segon lloc, s'hauria d'influenciar de forma positiva les creences del pacient amb una acurada selecció del llenguatge i aportar informació sobre les possibilitats d'èxit terapèutic, ja que poden ser estratègies efectives per maximitzar l'efecte placebo. En pacients que han patit un infart per exemple, la modificació positiva de les expectatives del tractament va resultar en una millora de la funcionalitat i de la qualitat de vida, així com en una incorporació laboral més ràpida.²² En les situacions en les quals sigui possible, l'aplicació del tractament s'ha de fer explícita proporcionant instruccions positives i centrant l'atenció en els beneficis.

Pel que fa al **condicionament**, l'efecte placebo també podria ajudar a obtenir un resposta farmacològica amb dosis subterapèutiques. Aquesta estratègia implica iniciar el tractament amb les dosis terapèutiques per establir processos associatius d'aprenentatge i, posteriorment, reduir la dosi amb un placebo amb el qual es mantindria la resposta terapèutica. Els estudis mostren que nens amb TDAH poden ser tractats de forma efectiva amb un 50% de la dosi o que pacients amb psoriasi continuen mantenint una bona resposta amb una reducció de la dosi de corticoides.^{23,24} Aquesta estratègia podria ser d'utilitat en situacions en què els medicaments presenten importants efectes adversos o quan els pacients anticipen efectes negatius de la retirada d'un tractament.⁶

Com minimitzar l'efecte nocebo?

L'efecte nocebo pot augmentar els efectes adversos i ser un factor que distorsioni notablement l'efecte farmacològic, fet que pot tenir conseqüències importants sobre l'adherència i, per tant, també sobre l'efectivitat del tractament.²⁵

Taula 2. Estratègies per maximitzar l'efecte placebo i reduir l'efecte nocebo a la pràctica clínic (adaptada de Chavarría et al.)⁶

	Maneig d'expectatives	Condicionament
Maximitzar l'efecte placebo	<ul style="list-style-type: none"> Identificar els pacients amb creences negatives sobre el tractament i millorar-ne les expectatives Administrar els medicaments de forma oberta, donar instruccions positives i fer explícit els beneficis del tractament Reduir les expectatives d'esdeveniments negatius Proporcionar informació positiva sobre el tractament i els potencials beneficis Promoure el contacte social amb pacients amb experiències positives 	<ul style="list-style-type: none"> Aplicar estratègies de reducció de dosi controlades amb placebo Fer servir un context constant i mantenir la mateixa habitació, horari i olors on s'administra el tractament Utilitzar pretractaments, si és possible, i donar retroacció (feed-back) sobre els resultats positius de la intervenció Descriure el procediment abans de l'execució per tal de centrar l'atenció Posar en valor la intervenció explicant en què consisteix i els beneficis que han experimentat els pacients Fomentar la relació metge/metgessa-pacient i passar de la comunicació tècnica a una d'empàtica
Reduir l'efecte nocebo	<ul style="list-style-type: none"> Identificar pacients amb personalitat tipus A, pessimista i amb patologia ansiosa i depressiva Evitar un consentiment informat excessivament centrat en els efectes adversos Centrar l'atenció en els aspectes positius del tractament Contextualitzar la informació d'efectes adversos dins dels beneficis del tractament (framing positiu) Fer un pla terapèutic conjunt Fomentar que el pacient tingui sensació de control del procés de la presa de decisions 	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar el tractament amb una dosi baixa, si el trastorn ho permet Emmascarar la retirada del tractament, si és possible Fomentar la relació metge/metgessa-pacient i passar de la comunicació tècnica a una d'empàtica

Idealment seria desitjable **identificar els pacients amb major probabilitat que pateixin un efecte nocebo**. Per exemple, davant l'aparició de símptomes imprecisos i d'alta prevalença en pacients que freqüentment somatitzen, així com també en els que presenten antecedents o por de patir reaccions adverses, s'hauria de sospitar d'un possible efecte nocebo.²⁵ D'altra banda, s'ha identificat que els pacients amb personalitat tipus A o pessimista, així com els pacients amb patologies com depressió o ansietat, presentarien una major predisposició a l'efecte nocebo.²⁶ Un cop identificats els pacients més susceptibles, s'han de posar en marxa estratègies, similars a les presentades anteriorment amb placebo, per manipular les expectatives i el condicionament, que en el cas de l'efecte nocebo no generen un dilema ètic, ja que la intenció del metge o metgessa és sempre reduir el risc i els efectes adversos del tractament.

Les **expectatives negatives** sobre el tractament es poden generar de la lectura del prospecte o del consentiment informat, entre d'altres. Per exemple, s'ha observat que pacients intolerants a la lactosa experimenten molèsties gastrointestinals després de llegir al prospecte que el medicament conté lactosa com a excipient, tot i que aquesta quantitat sigui mínima.^{5,27} Tenint en compte que la descripció dels efectes adversos respon

a requeriments legals i no a les necessitats d'informació a pacients, seria desitjable desenvolupar materials amb informació centrada en la persona.²⁶ Pel que fa al consentiment informat, tot i que suposa un gran repte discutir els riscos d'un tractament sense crear ansietat, és recomana implicar els pacients en converses que respectin la seva autonomia, evitin el paternalisme i reconeguin la possibilitat d'efectes adversos greus.

En general es recomana evitar proporcionar una informació excessiva sobre els efectes adversos i cal contextualitzar-la amb els beneficis del tractament (*framing* positiu). A la pràctica clínica, és freqüent advertir els pacients que un procediment pot causar molèsties. No obstant això, en l'analgèsia s'ha observat que aquesta és més efectiva quan l'atenció se centra més en els beneficis de l'analgèsia que en les molèsties derivades de la seva administració.²⁸

El condicionament també té un paper important en l'efecte nocebo. Per exemple, en aquelles intervencions que puguin causar dolor, sempre que sigui possible, es recomana iniciar amb les que generen menys dolor de forma que el pacient no associï les futures visites amb l'experiència dolorosa.⁴

Punts clau

- Un placebo és una substància farmacològicament inert amb capacitat per induir un benefici terapèutic (efecte placebo) o esdeveniments adversos (efecte nocebo). No obstant això, cal tenir en compte que qualsevol tipus de tractament, en el context d'una intervenció terapèutica, pot actuar com un placebo.
- L'evidència mostra que els efectes placebo i nocebo són fenòmens reals que deriven del context social durant la intervenció terapèutica. Tot i que no alteren la fisiopatologia de la malaltia, sí que poden contribuir a millorar l'experiència dels pacients a través de l'alleugeriment dels símptomes.
- Els professionals sanitaris han de tenir en compte que els efectes placebo i nocebo es presenten freqüentment a la pràctica clínica i que com a tals contribueixen a la resposta global del tractament. És important que rebim formació apropiada que els permeti identificar-los, així com desenvolupar habilitats per potenciar l'efecte placebo i evitar l'efecte nocebo a la consulta.
- Establir una bona relació metge/metgessa-pacient basada en la confiança, l'empatia i l'assertivitat és possiblement un dels factors més importants en la generació de l'efecte placebo.
- Per tal d'optimitzar el tractament, l'evidència mostra que cal aplicar estratègies que permetin modular les expectatives i el condicionament. Les més efectives són: generar expectatives positives sobre el tractament, presentar els efectes adversos sempre en relació amb el benefici global del tractament (*framing* positiu) i promoure el contacte social amb els pacients que han estat tractats amb èxit.

Bibliografia

1. Anònim. ¿Qué sabemos del efecto placebo? INFAC 2015;23.
2. Pożgain I, Pożgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. Psychiatr Danub [Internet] 2014 [consulta: 12 juny 2019];26:100-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909245>
3. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. Med Clin (Barc) [Internet] 2017 [consulta: 12 juny 2019];149:26-31. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317302798>
4. Glick M. Placebo and its evil twin, nocebo. J Am Dent Assoc [Internet] 2016 [consulta: 13 juny 2019];147:227-8. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002817716000970>
5. Madridejos Mora R, Diego L. Efecto nocebo. FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria 2019;26.
6. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, et al. The Placebo and Nocebo Phenomena: Their Clinical Management and Impact on Treatment Outcomes. Clin Ther [Internet] 2017 [consulta: 12 juny 2019];39:477-86. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291817300772>
7. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. Psychother Psychosom [Internet] 2018 [consulta: 31 agost 2018];87:204-10. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895014>
8. Tavel ME. The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. Am J Med [Internet] 2014 [consulta: 2019 Jun 13];127:484-8. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934314001193>
9. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. Trends Mol Med [Internet] 2015 [consulta: 13 juny 2019];21:285-94. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147149141500043X>
10. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. J Gen Intern Med [Internet] 2008 [consulta: 12 juny 2019];23:7-10. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-007-0332-z>
11. Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FDR, et al. Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. PLoS One [Internet] 2013 [consulta: 12 juny 2019];8:e58247. Disponible a: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0058247>
12. Hull SC, Colloca L, Avins A, Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, et al. Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. BMJ [Internet] 2013 [consulta: 12 juny 2019];347:f3757. Disponible a: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f3757>
13. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. Lancet Neurol [Internet] 2004 [consulta: 13 juny 2019];3:679-84. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442204009081>
14. Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? Psychopharmacology (Berl) [Internet] 2010 [consulta: 13 juny 2019];211:113-22. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495789>
15. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Arieli D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA [Internet] 2008 [consulta: 13 juny 2019];299:1016-7. Disponible a: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.299.9.1016>
16. Bingle U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. Sci Transl Med [Internet] 2011 [consulta: 4 setembre 2018];3:70ra14. Disponible a: <http://stm.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/scitranslmed.3001244>
17. Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. Front Pharmacol [Internet] 2019 [consulta: 2 març 2020];10:1372. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31849647>
18. Colagiuri B, Zachariae R. Patient Expectancy and Post-chemotherapy Nausea: A Meta-analysis. Ann Behav Med [Internet] 2010 [consulta: 13 juny 2019];40:3-14. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20387022>
19. Enck P, Bingle U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? Nat Rev Drug Discov [Internet] 2013 [consulta: 12 juny 2019];12:191-204. Disponible a: <http://www.nature.com/articles/nrd3923>
20. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. BMJ [Internet] 2008 [consulta: 12 juny 2019];336:999-1003. Disponible a: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39524.439618.25>
21. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, et al. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. Psychosom Med [Internet] 2009 [consulta: 13 juny 2019];71:789-97. Disponible a: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-200909000-00014>
22. Petrie KJ, Cameron LD, Ellis CJ, Buick D, Weinman J. Changing illness perceptions after myocardial infarction: an early intervention randomized controlled trial. Psychosom Med [Internet] [consulta: 12 juny 2019];64:580-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140347>
23. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned Placebo Dose Reduction: A New Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder? J Dev Behav Pediatr [Internet] 2010 [consulta: 13 juny 2019];31:369-75. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495473>
24. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. Psychosom Med [Internet] 2010 [consulta: 13 juny 2019];72:192-7. Disponible a: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-201002000-00013>
25. Ferreres J, Baños J-E, Farré M. Nocebo effect: the other side of placebo. Med Clin (Barc) [Internet] 2004 [consulta: 12 setembre 2018];122:511-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104949>
26. Chamsi-Pasha M, Albar MA, Chamsi-Pasha H. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. Avicenna J Med [Internet] 2017 [consulta: 12 setembre 2018];7:139-43. Disponible a: <http://www.avicennajmed.com/text.asp?2017/7/4/139/216487>
27. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, Avallone VE, De Carolis A. Diagnosis of lactose intolerance and the "nocebo" effect: the role of negative expectations. Dig Liver Dis [Internet] 2010 [consulta: 12 setembre 2018];42:616-9. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865810000575>
28. Bishop FL, Coghlan B, Geraghty AW, Everitt H, Little P, Holmes MM, et al. What techniques might be used to harness placebo effects in non-malignant pain? A literature review and survey to develop a taxonomy. BMJ Open [Internet] 2017 [consulta: 12 juny 2019];7:e015516. Disponible a: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-015516>

Data de redacció: **Gener 2020**

En el pròxim número: **Dermatitis atòpica: Com la tractem?**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Marta Chandre

Subdirecció: Joaquín Delgadillo

Coordinació editorial: CedimCat

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

