

**Nocebo & placebo – o abordare etică (I)****Nocebo & placebo – an ethical approach (I)****Andrada Nicolau, Liliana Marcela Rogozea**

Universitatea Transilvania din Braşov

*Autor corespondent: Liliana Marcela Rogozea, e-mail r\_liliana@yahoo.com***Abstract:**

*Introduction:* Placebo & Nocebo are two aspects of medical practice less known and evaluated, although the ethical implications are complex and should be a subject of systematic analysis and even systematic research both from the point of view of medical staff, regardless of his training, of people involved in medical ethics.

*The purpose of the study* was to analyse the general ethical aspects of the placebo and nocebo phenomena, and then the practical implications of the use of the two approaches were addressed.

*Material and method:* Articles published in databases, such as Google Scholar, PUBMED, ISI, were analyzed.

*Results:* The placebo effect was considered a gold standard, to which research for the introduction of a new treatment was reported, but later ethical analysis showed that the use of placebo raised a number of problems related to non-treatment. With the nuance of the analyzes, the introduction of psychological, behavioral type analysis appeared the description and analysis of the nocebo phenomenon, sometimes correlated with adverse events, negative manifestations.

*Conclusions:* From an ethical point of view there will always be an attempt to answer the question: What is the ratio of the benefit of describing all the possible complications of a treatment and their minimization in order to be able to avoid the appearance of the nocebo phenomenon.

**Rezumat:**

*Introducere:* Placebo & Nocebo sunt două aspecte ale practicii medicale mai puțin cunoscute și evaluate, deși implicațiile etice sunt complexe și ar trebui să fie un subiect de analiză și chiar de cercetare sistematică atât din punct de vedere al personalului medical, indiferent de pregătirea lui, de persoanele implicate în etica medicală.

*Scopul studiului* a fost să analizeze aspectele generale etice ale fenomenelor placebo și nocebo, urmând ca ulterior să fie abordate implicațiile practice ale utilizării celor două modalități de abordare.

*Material și metodă:* Au fost analizate articole publicate în baze de date, precum Google Scholar, PUBMED, Clarivate - Web of Science.

*Rezultate:* Efectul placebo a fost considerat un standard de aur, la care se raportau cercetările pentru introducerea unui nou tratament, dar ulterior analiza etică a demonstrat că folosirea placebo ridică o serie de probleme legate de non-tratament. Odată cu nuanțarea analizelor, introducerea analizei de tip psihologic, comportamental a apărut descrierea și analiza fenomenului nocebo, corelat uneori cu evenimentele adverse, manifestări negative.

*Concluzii:* Din punct de vedere etic va exista în permanență încercarea de a răspunde la întrebarea: Care este raportul dintre beneficiul de a descrie toate complicațiile posibile ale unui tratament și minimalizarea acestora pentru a putea evita apariția fenomenului nocebo.

**Key-words:** *placebo, nocebo, ethics***Cuvinte cheie:** *placebo, nocebo, etică***Introducere**

Efectul Nocebo reprezintă o dovadă elocventă a faptului că cuvintele, comunicarea între personalul medical și pacienți sau aparținători are o serie de implicații inclusiv din punct de vedere al eficienței tratamentului, dar și al consecințelor negative pe care indirect

comunicarea le poate induce.

Ani la rând, atât preocuparea cât și educația personalului medical a fost legată de puterea pozitivă a cuvântului, placebo fiind implicat inclusiv în obținerea unor rezultate pozitive în cazul aplicării unor terapii.

Văzut în antiteză cu fenomenul placebo,

fenomenul Nocebo, existent în permanență alături de cel placebo, a fost definit pentru prima dată de Walter Kennedy în 1961, și dezvoltat ulterior de Kissel și Barrucand (1964), Colloca și Miller, termenul devenind tot mai mult acceptat în literatura de specialitate. (Hahn RA, 1997a; Hahn RA, 1997b)

În viața de zi cu zi, în încercarea de a comunica eficient cu pacientul, de a aplica un tratament, într-un context complex de interacțiune cele două fenomene placebo și nocebo se regăsesc cu în permanență. Este de datoria personalului medical să insufle pacienților încredere, empatie, să ofere sprijin astfel încât aceștia să aibă posibilitatea de a lua deciziile pe baza unor informații corecte, devenind un suport efectiv în luarea deciziilor (Neculau AE et al, 2020)

**Scopul studiului** a fost să realizeze o primă trecere în revistă a problemelor etice pe care le induce fenomenul nocebo, urmând ca ulterior fiecare aspect să fie analizat atât din punct de vedere al înțelegerii aspectelor practice și chiar să faciliteze înțelegerea fenomenului în vederea instruirii viitorilor profesioniști.

Conceptul Nocebo fiind relativ nou el este mai puțin cunoscut și nu este recunoscut ca atare de către profesioniști și este cu atât mai puțin în atenția celor care predau în instituțiile de învățământ superior.

**Material și metodă:** Au fost analizate articole publicate în baze de date, precum Google Scholar, PUBMED, Clarivate - Web of Science

**Rezultate.**

Preocuparea permanentă de a descoperi medicamente cât mai eficiente, a dus nu doar la descoperirea unor molecule noi dar și la necesitatea de a înțelege efectele pe care acestea le au, de a stabili eficiența și eficacitatea unui tratament.

O lungă perioadă de timp standardul de aur la care se raporta un nou medicament era cel al comparării cu lipsa tratamentului, singura influență care nu putea fi controlată fiind cea a efectului placebo, care de altfel era și greu de standardizat.

Odată cu dezvoltarea metodelor științifice de evaluare a introducerii unui nou medicament, a unei noi terapii, a apărut și necesitatea de a cuantifica efectele adverse pe care orice terapie le are, pentru a putea realiza un raport al efectelor benefice versus efecte adverse și a putea lua o decizie corectă și din punct de vedere etic sau al asigurării calității și egalității pentru toți pacienții (Popa D et al, 2017b, Yetman HE, 2021)

Odată cu pandemia COVID, evaluarea aspectelor nocebo va căpăta probabil o nouă direcție, legată de efectele adverse ale introducerii vaccinurilor, mai ales că există multe probleme etice legate atât de introducerea lor în practică cât și de prioritizarea care a fost decisă de instituțiile guvernamentale. (Rogozea et al., 2021)

Numărul articolelor din Google Scholar, PubMed sau Web of Science a crescut în ultimii 10 ani, chiar dacă creșterea nu e spectaculoasă, mai probabil și datorită dificultăților de analizare a acestor aspecte. (fig. 1)

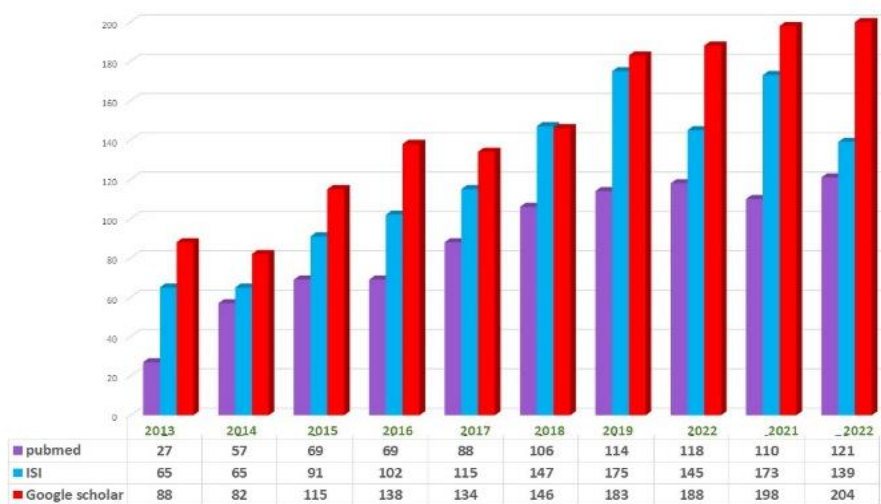


Figura 1 – Articole conținând aspecte privind nocebo în ultimii 10 ani, în bazele de date Google Scholar, PubMed, Web of Science

Articolele din Web of Science din ultimii 10 ani au fost incluse în principal în domeniile neuroștiință, neurologie și psihiatrie, domeniul farmacologic fiind situat doar pe locul 4 (figura 2), iar din punct de vedere al tipului de articole 265 dintre ele fiind review article (figura 3)

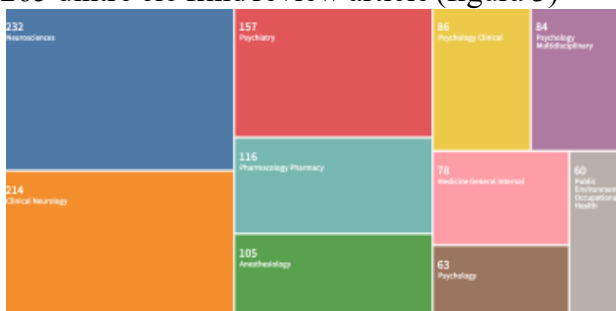


Figura 2 – Articole conținând aspecte privind nocebo, în funcție de domeniu, în ultimii 10 ani în baza de date Web of Science

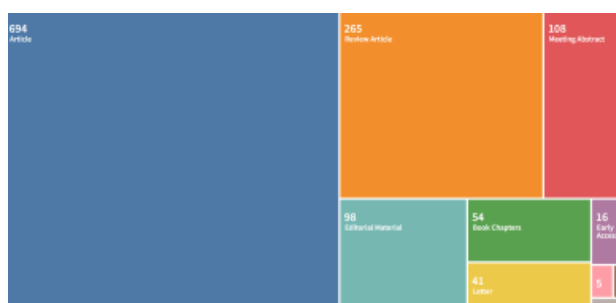


Figura 3 – Articole conținând aspecte privind nocebo, în funcție de tipul de articol, în ultimii 10 ani în baza de date Web of Science  
Principalele centre preocupate de problema nocebo sunt în Italia, UK și Germania (figura 4), iar autorii care au avut cele mai multe preocupări în acest domeniu sunt: Laura Colloca și Fabrizio Benedetti de la Departamentul de

Neuroștiințe, Universitatea din Torino, și Institutul Național de Neuroștiințe și Andrea W. M. Evers, profesor la Universitatea din Leiden (figura 5). (Evers AWM, 2021)



Figura 4 – Articole conținând aspecte privind nocebo, în funcție de afilierea autorilor, în ultimii 10 ani în baza de date Web of Science

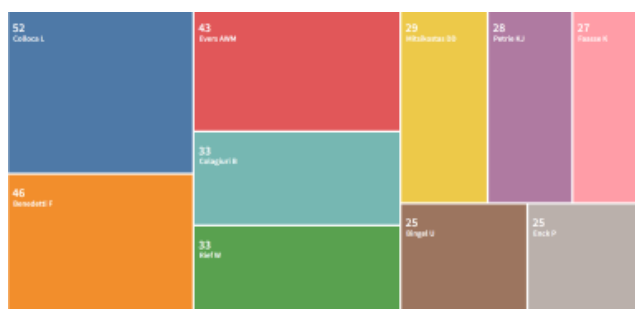


Figura 5 – Articole conținând aspecte privind nocebo, în funcție de autorul principal, în ultimii 10 ani în baza de date Web of Science

Din păcate articolele care s-au ocupat strict de aspectele etice ale Nocebo sunt destul de puține, ceea ce necesită o preocupare mai intensă a persoanelor implicate în înțelegerea și analiza problemelor de etică.

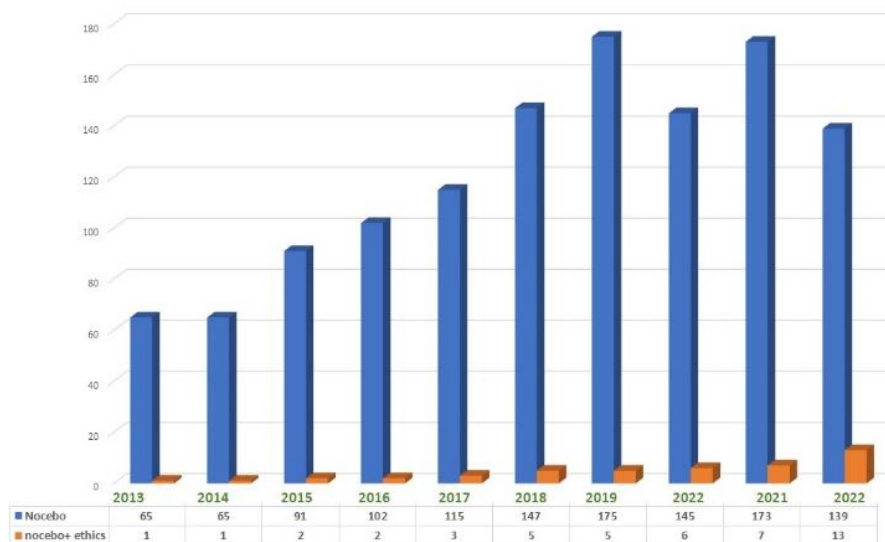


Figura 6 – Articole conținând aspecte privind nocebo și etică în ultimii 10 ani, în baza de date Web of Science

Efectul Nocebo poate să fie influențat de o serie de factori (*Vambheim SM, 2017, Planès S, 2016, Webster RK, 2016*) precum:

- nivelul de cunoștințe
- capacitatea de se lăsa influențați de persoanele din anturaj sau de personalul medical
- gradul de încredere în persoanele care urmează același tratament corelat cu gradul de mimetism al persoanei care urmează tratamentul respectiv.
- existența unei liste de manifestări adverse pe care pacientul o primește direct (de la personalul medical) sau indirect (prin consultarea unui prospect, a informațiilor de pe internet)
- grad ridicat de anxietate a pacienților / aparținătorilor
- gradul de susceptibilitate la condiționare (mai mare în cazul femeilor)
- experiențele medicale anterioare.

Răspunsul general la sugestii negative (chiar și în cazul celor neintenționate) este mai mare în cazul unor situații percepute ca situații grave, amenințătoare de viață, mai ales atunci când există o atitudine pesimistă vis-a-vis de posibilitatea de a beneficia de un tratament eficient.

Este adesea greu de diferențiat dacă un simptom (de exemplu: cefalee, greață, etc) sunt rezultatul administrării unui medicament, a efectului nocebo sau rezultatul unei alte afecțiuni care se manifestă în același timp. Procesul este îngreunat mai ales în cazul pacienților cu poli-pragmăzie, cu multiple afecțiuni și tratamente corelate cu acestea, cu patologie diagnosticată complet sau incomplet. (*Agnihotri K, 2020; Amanzio M, 2020; Häuser, W, 2012*)

Una din problemele ridicate de analiza procedeele etice este legată de dreptul la informare a pacienților versus nocebo.

Stabilirea nivelului minim de informație pe care personalul medical trebuie să o ofere pentru a asigura posibilitatea de a lua o decizie bazată pe un consimțământ informat, este un proces complex și dificil. Mai mult decât atât firmele farmaceutice preferă ca toate efectele secundare să se regăsească în prospect, pentru a nu fi acuzate că ascund informația și a se proteja din acest punct de vedere în cazul unui proces.

Cercetările legate de nocebo acoperă o gamă largă de zone, de la administrarea

medicamentelor preoperator, tratamentul bolilor cardio-vasculare, tratamentul oncologic. (*Klarić M et al, 2017; Sanderson C et al, 2013*)

Nocebo a mai fost implicat și în discuțiile legate de administrarea medicamentelor generice versus medicamente originale. Pacienții și aparținătorii acestora se tem de înlocuirea medicamentelor originale cu cele generice considerând că cele generice ar fi de calitate mai slabă, ar avea mia puține efecte pozitive și mai multe efecte negative, pentru că sunt percepute ca și substituate.

Nu doar substanțele active sunt implicate în analiza de tip nocebo ci și excipienții, cel mai frecvent fiind analizată corelația dintre conținutul de lactoză și manifestările gastro-intestinale induse de intoleranța la lactoză versus efecte secundare ale substanței active.

Nocebo poate fi influențat de folosirea unor cuvinte sau expresii negative: „Vă simțiți rău?” versus „Cum vă simțiți?” sau „Veți simți o durere sub formă de ....!” versus „Vă rog să îmi precizați orice simțiți în momentul administrării medicamentului!”

O altă sursă de inducere a efectelor de tip nocebo este mass-media care prezintă inclusiv așteptările legate de efectele negative ale unui tratament sau care pot disemina informațiile primite de la terți și a căror grad de credibilitate devine mai mare.

De aceea educarea personalului medical să ofere într-un mod pozitiv aceste informații este esențial. Transmiterea informației cu ajutorul unui mesaj pozitiv: „Cei mai mulți / majoritatea / marea majoritate a pacienților tolerează fără niciun fel de probleme tratamentul / medicamentul și doar foarte puțini au probleme legate de acest tratament!”

Deși unul dintre drepturile pacientului este autonomia, este interzis să nu îi oferim deloc informații despre posibilele efecte adverse, dar unii cercetători susțin că e important să le oferim posibilitatea de a decide dintr-o listă posibilă.

De asemenea culegerea informațiilor și veridicitatea acestora poate să fie influențată de posibilitatea de a le reverifica, de a comunica între specialiști, de a dezvolta strategii de educație și promovare, de dezvoltarea unei baze de date, care însă tb să țină cont de toate reglementările etice, inclusiv cele legate de protecția datelor personale (*Ashraf B, 2014, Popa D, 2017a, Popescu IG et al, 2018, Rogozea L et al, 2019, Spiegel H, 1997*)

În procesul de educație jocul de roluri ar trebui să se axeze și pe antrenarea viitorilor profesioniști pentru a evita transmiterea efectelor negative, având capacitatea de a valorifica selectiv informațiile pe care le dețin. (Andrade C, 2017)

Eticienii ar trebui să realizeze o listă de probleme care ar merita să fie abordate în perioada următoare:

- a) referitoare la pacient
- dreptul de a nu fi informat referitor la efectele secundare
- dreptul de a primi informații care să faciliteze

înțelegerea prospectelor și a informațiilor pe care le obține prin alte mijloace, inclusiv în sistem on-line

- dreptul de a fi informat asupra conceptelor de placebo, nocebo
  - b) referitoare la personalul medical
- dreptul de a se proteja de posibile situații de mal-praxis legate de lipsa de informare completă
- dreptul de a primi informații specifice și de a fi instruit în înțelegerea problemelor complexe legate de nocebo.

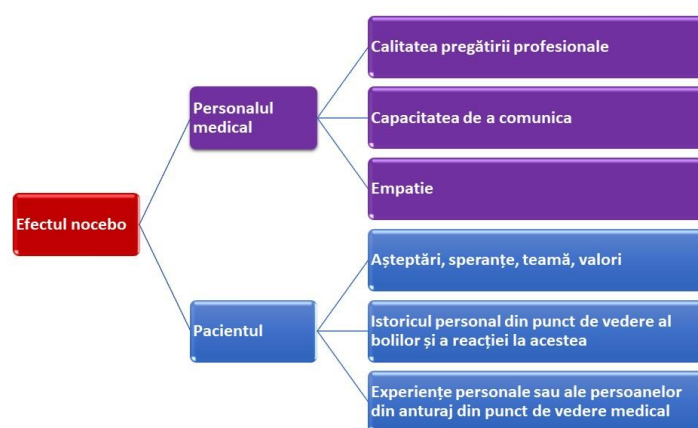


Figura 7 – Factori care pot influența efectul nocebo

Analiza în următorii ani a efectelor placebo și nocebo nu se va putea face fără înțelegerea unei alte noțiuni – efectul drucebo, adică efectele adverse induse de așteptarea de a primi un medicament.

### Concluzii.

Experiențele personale, informațiile primite pe diverse căi, temperamentul sau personalitatea pacientului și a persoanelor care îl îngrijesc, sunt tot atâtea elemente care pot influența echilibrul dintre placebo și nocebo, explicând o parte din efectele diferite care apar asupra pacienților, dincolo de cauzele obiective, fiziologice.

Atât efectul placebo cât și cel nocebo vor exista întotdeauna și probabil că, odată cu studierea mai complexă a acestor fenomene, vor apare și alte aspecte care vor trebui analizate. Găsirea echilibrului între cele două noțiuni poate fi esențială pentru individualizarea / personalizarea tratamentului, pentru eficientizarea acestuia și deci, inclusiv pentru creșterea calității vieții.

Amploarea efectului nocebo nu este pe deplin cunoscută, dar el poate fi analizat doar printr-o cooperare între medici și psihologi.

### Bibliografie

- [1] Agnihotri K. The nocebo effect in current practice. *Can Fam Physician*. 2020 Nov; 66(11): 862-864. PMID: 33208431; PMCID: PMC8302433.
- [2] Amanzio M, Vase L, Mitsikostas DD. Editorial: Nocebo Effects and Their Influence on Clinical Trials and Practice: Modulating Factors in Healthy and Pathological Conditions. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 19; 11: 100. doi: 10.3389/fphar.2020.00100. PMID: 32140109; PMCID: PMC7042386.
- [3] Andrade C. Patient Education in Psychopharmacology and the Risk of Nocebo-Related Treatment Inefficacy and Harm. *J Clin Psychiatry*. 2017 Nov/Dec; 78(9): e1310-e1312. doi: 10.4088/JCP.17f12016. PMID: 29345873.
- [4] Ashraf B, Saaiq M, Zaman KU. Qualitative study of Nocebo Phenomenon (NP) involved in doctor-patient communication. *Int J Health Policy Manag*. 2014 Jun 2;3(1):23-7. doi: 10.15171/ijhpm.2014.54. PMID: 24987718; PMCID: PMC4075099.
- [5] Evers AWM, Colloca L, Blease C, Gaab J,

- Jensen KB, Atlas LY, et al; Consortium of Placebo Experts. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2021; 90(1):49-56. doi: 10.1159/000510738. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075796.
- [6] Häuser W, Hansen E & Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2020; 109(26), 459.
- [7] Hahn RA(a). The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Preventive medicine*, 1997, 26(5), 607-611.
- [8] Hahn RA (b) The nocebo phenomenon: Scope and foundations. *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*, 1997, 56-76.
- [9] Klarić M, Mandić V, Lovrić S, Krešić Ćorić M, Zovko N. Placebo and nocebo effects and their significance in clinical practice. *Med Glas (Zenica)*. 2017 Feb 1;14(1):16-24. doi: 10.17392/892-16. PMID: 28165442.
- [10] Neculau AE et al. Patients' Perceptions Regarding the Availability of Primary Care Services in Romania-A Pilot Survey Among Users of Primary Care Services in Braşov County: *Bulletin of the Transilvania University of Brasov. Series VI: Medical Sciences*, 2020: 73-84. <https://doi.org/10.31926/but.ms.2020.62.13.2.9>.
- [11] Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016 Mar 17; 4(2): e00208. doi: 10.1002/prp2.208. PMID: 27069627; PMCID: PMC4804316.
- [12] Popa D. & Rogozea L. Social media competences in educational framework. In *The International Scientific Conference eLearning and Software for Education, "Carol I" National Defence University 2017a*, 2: 411-418.
- [13] Popa D. et al. Patients' perceptions of healthcare professionalism - a Romanian experience. *BMC health services research*, 2017b; 17(1), 1-9.
- [14] Popescu IG et al. Correlations on the protection of personal data and intellectual property rights in medical research. *Rom J Morphol Embryol*, 2018. 59(3): 1001-1005.
- [15] Rogozea L et al. Health promotion—strategies and topics Educating the students from nursing and optometry department. In *9th WSEAS International Conference on Education and Educational Technology (EDU '10)*, 2010; 263-267.
- [16] Rogozea LM, Sechel G, Bularca MC, Coman C & Cocuz ME. Who's Getting Shots First? Dealing With the Ethical Responsibility for Prioritizing Population Groups in Vaccination. *American journal of therapeutics*, 2021. 28(4), e478-e487.
- [17] Sanderson C, Hardy J, Spruyt O, Currow DC. Placebo and nocebo effects in randomized controlled trials: the implications for research and practice. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Nov; 46(5):722-30. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.12.005. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523360.
- [18] Spiegel H. Nocebo: the power of suggestibility. *Prev Med.* 1997 Sep-Oct; 26 (5 Pt 1): 616-21. doi: 10.1006/pmed.1997.0229. PMID: 9327468.
- [19] Vambheim SM, Flaten MA. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *J Pain Res.* 2017 Jul 31;10:1831-1839. doi: 10.2147/JPR.S134745. PMID: 28831271; PMCID: PMC5548268.
- [20] Wartolowska K, Colloca L, Amanzio M. The nocebo effect and its consequences for clinical trials and clinical practice. *Front Psychol.* 2023 Jan 4;13:1111324. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1111324. PMID: 36687870; PMCID: PMC9846809.
- [21] Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol.* 2016 Dec; 35(12): 1334-1355. doi: 10.1037/hea0000416. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27657801.
- [22] Yetman HE, Cox N, Adler SR, Hall KT, Stone VE. What Do Placebo and Nocebo Effects Have to Do With Health Equity? The Hidden Toll of Nocebo Effects on Racial and Ethnic Minority Patients in Clinical Care. *Front Psychol.* 2021 Dec 23;12:788230. doi: 10.3389/fpsyg.2021.788230. PMID: 35002881; PMCID: PMC8733207.

**Contribuția autorilor:** Contribuția autorilor: conceptualizare: LMR designul cercetării: AN, LMR, validarea metodologiei: AN; culegerea datelor: LMR, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: AN, LMR; scriere-pregătirea textului inițial LMR; revizuire și editare: LMR, AN-

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interes:** autorul nu are conflicte de interes relevante pentru acest articol