

## Farmaci e persone: le basi biologiche dell'effetto placebo e dell'effetto nocebo

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

"Gentile professoressa, nell'inserito scientifico di un quotidiano ho letto di recente che in medicina esistono l'effetto placebo e l'effetto nocebo. L'articolo però vi accennava solo di sfuggita, e non faceva esempi. Mi è parso di capire che l'effetto placebo aiuta a guarire, mentre il nocebo fa stare peggio, ma più in là di così non sono andato. Mi aiuta a capire meglio di che cosa si tratta? Sono meccanismi puramente psicologici, o si basano anche su fattori biologici? Come si fa ad attivare l'effetto buono, e ad evitare quello cattivo?"

Carlo T. (Milano)

Gentile signor Carlo, le sue domande sollevano una questione che mi sta molto a cuore, soprattutto in relazione alle attività svolte dalla Fondazione che ho costituito più di tre anni fa per la cura del dolore nella donna: quanto contano le aspettative nella percezione dei sintomi di una malattia, e nel successo di una terapia? La risposta è: molto, anzi moltissimo. E all'origine di questa risposta stanno proprio l'effetto placebo e l'effetto nocebo, di cui adesso parleremo in dettaglio. Intanto le anticipo che, lungi dall'essere espressione di meccanismi puramente psicologici, questi effetti hanno una solida base neurobiologica.

Che cos'è l'effetto placebo?

Questa espressione (in latino: "piacerò") indica il ruolo favorevole delle aspettative positive nei confronti di un farmaco, ma anche di una relazione o di una linea di condotta. Il placebo può essere una sostanza priva di principi attivi ("inerte"), ma anche una qualsiasi altra azione terapeutica non farmacologica (un consiglio, un incoraggiamento) che venga utilizzata per provocare una reazione positiva da parte della persona ammalata.

E l'effetto nocebo?

Il termine (in latino: "nuocerò") indica le situazioni in cui l'aspettativa negativa può essere così potente da condizionare anche la risposta biologica. Per esempio, l'assunzione di una compressa che non contiene principi attivi può dar luogo a effetti collaterali determinati dalla sola aspettativa negativa: ciò può sembrare incredibile, ma come vedremo anche questo effetto ha una base biologica osservabile.

E' vero che l'effetto placebo viene usato anche nella sperimentazione dei nuovi farmaci?

Sì, e funziona così: un gruppo di soggetti viene trattato con il farmaco attivo e un altro gruppo – detto "di controllo" e avente le stesse caratteristiche del primo per patologia, età, etnia – viene

trattato con il placebo, ossia con una compressa del tutto uguale a quella contenente il farmaco da studiare, e che però non contiene il principio attivo. In certe malattie a forte componente psicosomatica, come l'insonnia o la depressione, l'effetto placebo può determinare il 35-40 per cento di miglioramenti, fino a punte del 60-80 per cento, ma solo nei primi due-tre mesi di trattamento. Dopo di che il gruppo trattato con il placebo torna ai sintomi abituali, mentre il gruppo in trattamento attivo, se il farmaco funziona, mostra un miglioramento non solo più marcato, ma anche persistente nel tempo. L'efficacia del farmaco allo studio si misura proprio dalla differenza fra gruppo attivo e gruppo placebo, a tre e sei mesi dall'inizio della sperimentazione.

Come fa un'aspettativa positiva a essere curativa?

Come dicevo poco fa, l'effetto ha certamente a che fare con il funzionamento della nostra psiche, ma non è solo "psicologico". L'aspettativa positiva nei confronti di un farmaco influenza l'atteggiamento che la persona ha verso i sintomi di cui soffre e verso le cure che riceve, ma questo significa – sul piano biologico – che nel suo cervello aumentano i neurotrasmettitori che mediano le sensazioni di piacere e dolore, e si riducono quelli coinvolti nell'ansia e nelle risposte di allarme espresse di fronte al dolore.

Può spiegare meglio questo punto?

Certamente. Oggi sappiamo che con l'effetto placebo aumentano la serotonina, la dopamina e le endorfine, mentre si riducono l'adrenalina e i mediatori dell'ansia. L'effetto combinato di queste modificazioni – attraverso complessi meccanismi neurobiologici – attenua la percezione dei sintomi dolorosi, migliora l'energia vitale, potenzia la risposta immunitaria e riduce le risonanze psichiche della malattia legate all'ansia, alla solitudine e alla depressione. Come vede, siamo di fronte a un fenomeno ben diverso da una semplice "suggestione"!

Come possiamo essere sicuri che tutto questo avviene realmente nel nostro cervello?

Mediante tecniche di indagine come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale per immagini (fMRI), che evidenziano come l'effetto placebo attivi molte aree cerebrali:

- il giro cingolato anteriore, che collabora alla modulazione del dolore viscerale;
- la corteccia prefrontale, coinvolta nelle emozioni, nella percezione del tempo, nei meccanismi di ricompensa, tutti aspetti che contribuiscono all'elaborazione del significato esistenziale del dolore;
- la sostanza grigia periacqueduttale, centrale nelle reazioni di ansia e di panico, che aumentano anche nel dolore.

Prima ha detto che anche un consiglio o un incoraggiamento possono fungere da placebo. In quali casi?

Le faccio l'esempio più intuitivo: quando un medico sa ascoltare e confortare i propri pazienti, a

parità di farmaco utilizzato, ottiene miglioramenti molto più significativi del collega tecnicamente competente, ma freddo e distaccato. In questo caso è il positivo rapporto medico-paziente a determinare un potente effetto placebo. Ma anche gli affetti, le motivazioni personali, e persino la fede religiosa possono produrre gli stessi risultati, anche se non è facile quantificarne l'influenza.

Che cosa scatena invece l'effetto nocebo?

Un esempio di questo effetto è la comparsa di effetti collaterali in assenza di principi attivi, o la comparsa di effetti collaterali con farmaci usualmente ben tollerati. Dagli studi clinici emerge che l'effetto nocebo può essere determinato da due cause principali:

- 1) la persona attribuisce al farmaco che crede di assumere sintomi che erano già presenti prima della sperimentazione, ma ai quali dedicava poca attenzione. Questo può succedere per esempio con i sintomi neurovegetativi "aspecifici" (debolezza, stanchezza, irritabilità), i sintomi digestivi, alcuni sintomi sessuali o ancora con certi sintomi cutanei di lieve entità;
- 2) la documentazione sui possibili effetti negativi del farmaco opera un condizionamento negativo che agisce poi sul sistema neurobiologico, immunitario e ormonale in modo opposto a quanto fa il placebo: riducendo quindi la serotonina, la dopamina e gli oppioidi endogeni, e accrescendo le molecole dell'ansia e dello stress.

Gli studi più recenti ci dicono infatti che le aree cerebrali coinvolte nell'effetto placebo o nocebo sono le stesse, e sono quella coinvolte nei sistemi di ricompensa e nella motivazione comportamentale: esse possono quindi giocare un ruolo essenziale nel processo di accettazione o rifiuto di un farmaco, che sta poi alla base della compliance, dell'aderenza e della persistenza d'uso.

L'effetto nocebo è raro?

Tutt'altro! Ogni medico lo vede quotidianamente in molti pazienti quando, prendendo un farmaco solitamente ben tollerato, lamentano una lista interminabile di effetti collaterali solo perché hanno letto il foglietto illustrativo.

Ma capita a tutti? Ci sono fattori di vulnerabilità all'effetto nocebo?

Il suo dubbio è molto pertinente. Sì, ci sono almeno sei fattori predittivi di una maggiore vulnerabilità alla "trappola" del nocebo:

- 1) avere una personalità ansiosa, e quindi iperreattiva anche dal punto di vista neurovegetativo;
- 2) essere depressi: pensi che la depressione può aumentare da tre a sette volte la percezione del dolore viscerale;
- 3) avere paura del futuro, un aspetto cruciale soprattutto nel dolore cronico;
- 4) avere un medico freddo e frettoloso;
- 5) vivere in un contesto che nutra scarsa fiducia verso il farmaco usato, o verso i medicinali in generale.