

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LUCICLEIDE DE MELO FERREIRA BARBOSA
MALHAINE FRANCISCA DOS SANTOS
ROGÉRIO ANTONIO DE SANTANA

A influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico

RECIFE/2025

**LUCICLEIDE DE MELO FERREIRA BARBOSA
MALHAINE FRANCISCA DOS SANTOS
ROGÉRIO ANTONIO DE SANTANA**

A influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC do Curso
de Bacharelado em Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador (a): Prof. Dr. Alexandre
D’Lamare Maia de Medeiros.

RECIFE
2025

**LUCICLEIDE DE MELO FERREIRA BARBOSA
MALHAINE FRANCISCA DOS SANTOS
ROGÉRIO ANTONIO DE SANTANA**

A influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Prof. Dr. Alexandre D’Lamare Maia de Medeiros

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dedicamos este trabalho em primeiro lugar a Deus, pela força e sabedoria concedida, para que nossos objetivos fossem alcançados, por permitir que tivéssemos saúde e determinação nos momentos mais difíceis superando e ultrapassando todos os obstáculos encontrados ao longo desta jornada. As nossas famílias e amigos por todo apoio e compreensão, especialmente em alguns momentos em que não foi possível estarmos juntos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor Dr. Alexandre D'Lamare Maia de Medeiros, pela orientação dedicada e amigável, sempre disposto a nos ajudar.

Aos nossos professores pelo aprendizado e dedicação ao longo do processo de nossa formação acadêmica.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta no desenvolvimento deste trabalho.

A todos profissionais farmacêuticos que nos orientaram durante nossa jornada.

As pessoas com quem convivemos ao longo desses anos de curso, que nos incentivaram a prosseguir juntos nesta caminhada acadêmica, que certamente tiveram grande impacto na nossa formação.

*“As palavras são a ferramenta mais
poderosa que um médico possui,
mas as palavras, como uma faca de
dois gumes podem mutilar e curar.”
(Bernard Lown)*

RESUMO

O efeito nocebo representa um fenômeno clínico de grande relevância, caracterizado pela manifestação de reações adversas desencadeadas não por propriedades farmacológicas de um medicamento, mas por expectativas negativas associadas à terapia. No contexto do cuidado farmacêutico, compreender e mitigar esse fenômeno torna-se essencial para assegurar adesão, segurança e eficácia dos tratamentos. Este estudo teve como objetivo analisar a influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico, destacando seus impactos na adesão terapêutica e nas estratégias de comunicação em saúde. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, conduzida conforme as diretrizes PRISMA, com busca realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS e BVS. Foram utilizados descritores DeCS/MeSH combinados com operadores booleanos, aplicando-se critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. A análise final contemplou 30 artigos publicados entre 2020 e 2025. Os resultados evidenciaram que o efeito nocebo está presente em diferentes cenários clínicos, incluindo doenças cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, oncológicas, gastrointestinais, condições dolorosas crônicas e programas de vacinação. Observou-se que fatores como comunicação excessivamente técnica, crenças negativas e hesitação vacinal aumentam a ocorrência de sintomas adversos sem base farmacológica. Em contrapartida, intervenções educativas, comunicação positiva, uso de placebos abertos em determinados contextos e empatia profissional mostraram-se eficazes na redução da intensidade dos sintomas relatados, promovendo maior adesão aos tratamentos. Conclui-se que o reconhecimento do efeito nocebo é fundamental para o cuidado farmacêutico, exigindo não apenas conhecimento técnico, mas também habilidades comunicacionais e humanizadas. Estratégias voltadas para a confiança, clareza e empatia contribuem para mitigar o impacto do fenômeno, garantindo segurança, adesão e efetividade das terapias.

Palavras-chave: Efeito nocebo; Cuidado farmacêutico; Adesão à medicação; Comunicação em saúde; Farmacovigilância.

The Influence of the Nocebo Effect on the Experience of Pharmaceutical Care

ABSTRACT

The nocebo effect is a clinically relevant phenomenon characterized by the occurrence of adverse reactions not caused by the pharmacological properties of a drug, but by negative expectations associated with therapy. In the context of pharmaceutical care, understanding and mitigating this phenomenon is essential to ensure adherence, safety, and treatment effectiveness. This study aimed to analyze the influence of the nocebo effect on the experience of pharmaceutical care, highlighting its impact on therapeutic adherence and health communication strategies. It is an integrative literature review, conducted according to PRISMA guidelines, with searches performed in PubMed, SciELO, LILACS, and BVS databases. MeSH/DeCS descriptors combined with Boolean operators were used, and predefined inclusion and exclusion criteria were applied. The final analysis included 30 articles published between 2020 and 2025. The results showed that the nocebo effect is present in various clinical contexts, including cardiovascular, neurological, psychiatric, oncological, gastrointestinal, chronic pain conditions, and vaccination programs. It was observed that factors such as overly technical communication, negative beliefs, and vaccine hesitancy increase the occurrence of adverse symptoms without pharmacological basis. On the other hand, educational interventions, positive communication, the use of open-label placebos in specific contexts, and professional empathy proved effective in reducing the intensity of reported symptoms and improving treatment adherence. It is concluded that recognizing the nocebo effect is fundamental to pharmaceutical care, requiring not only technical knowledge but also communicational and humanized skills. Strategies focused on trust, clarity, and empathy contribute to mitigating the impact of the phenomenon, ensuring safety, adherence, and therapeutic effectiveness.

Keywords: Nocebo effect; Pharmaceutical care; Medication adherence; Health communication; Pharmacovigilance.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
2. Material e métodos.....	11
2.1 <i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	12
2.2 <i>Processo de seleção dos estudos.....</i>	12
2.3 <i>Análise dos dados.....</i>	13
3. Resultados e discussão.....	14
4. Conclusões.....	23
Referências.....	24

1. Introdução

O estudo do efeito nocebo tem ganhado destaque nos últimos anos devido ao seu impacto direto sobre a saúde dos pacientes e na condução dos tratamentos clínicos¹. Esse fenômeno ocorre quando indivíduos manifestam reações adversas não em decorrência do princípio ativo de um medicamento, mas da expectativa negativa associada à terapia. Tal processo demonstra a forte relação existente entre fatores psicológicos e fisiológicos, evidenciando como crenças, emoções e comunicação em saúde podem moldar a experiência terapêutica². O reconhecimento da importância desse tema é essencial para a área farmacêutica, uma vez que a adesão, a segurança e a eficácia dos tratamentos dependem não apenas da ação farmacológica, mas também da forma como o paciente percebe e vivencia a intervenção proposta¹.

Na prática clínica, o nocebo pode comprometer de maneira significativa a adesão ao tratamento. Pacientes informados de potenciais efeitos adversos, quando expostos a explicações excessivamente técnicas ou alarmistas, tendem a apresentar sintomas compatíveis com aqueles descritos, mesmo sem a administração efetiva do fármaco². Esse comportamento pode gerar o abandono precoce da terapia e levar a prejuízos terapêuticos relevantes. Em áreas como a psiquiatria e a dor crônica, o fenômeno é ainda mais evidente, já que a percepção subjetiva do paciente é altamente influenciada por fatores emocionais e cognitivos³.

Outro aspecto relevante entre os fenômenos, placebo e nocebo refletem reações terapêuticas influenciadas por fatores cognitivos, emocionais e contextuais⁸, o primeiro está relacionado a respostas positivas decorrentes da expectativa de melhora, enquanto o segundo remete ao agravamento do quadro clínico ou ao surgimento de reações adversas baseadas na expectativa negativa do paciente. Apesar das diferenças, ambos ilustram a magnitude da interação mente-corpo e a importância do contexto terapêutico. Revisões sobre placebo e nocebo em ambientes clínicos e esportivos demonstram que tais efeitos extrapolam fronteiras médicas, influenciando resultados em diferentes campos do desempenho humano⁴.

Além disso, a literatura mostra que o nocebo também pode emergir em estudos de farmacoterapia, em que pacientes relatam efeitos adversos mesmo quando expostos a substâncias inativas. Nessas situações, a simples sugestão de que o medicamento pode provocar sintomas indesejados é suficiente para desencadear manifestações físicas reais⁵. Essa condição exige dos profissionais de saúde uma postura comunicacional cuidadosa e ética, a fim de equilibrar a obrigação de informar sobre possíveis riscos sem induzir respostas negativas desnecessárias⁶. O farmacêutico, por estar na linha de frente da dispensação e do acompanhamento do uso racional de medicamentos, torna-se figura central nesse processo. Seu papel não se limita a fornecer informações técnicas, mas também a acolher as dúvidas e medos dos pacientes, ajudando-os a compreender riscos de maneira equilibrada⁷.

O episódio das vacinas contra a COVID-19 trouxe à tona uma das mais expressivas manifestações do efeito nocebo na história recente. Durante os ensaios clínicos de desenvolvimento, uma parte considerável dos participantes relatou efeitos adversos compatíveis com os descritos nas bulas, apesar de ter recebido apenas placebo⁶. Sintomas como cefaleia, fadiga, febre e dores musculares foram observados em taxas semelhantes entre os grupos vacinados e aqueles que receberam placebo, indicando que a expectativa negativa diante da vacinação desempenhou papel fundamental.

Esse fenômeno ocorreu em um contexto de medo coletivo, insegurança generalizada e circulação intensa de informações, muitas vezes contraditórias, amplificadas pelas redes sociais e pela cobertura midiática. A percepção de risco, em muitos casos, ultrapassava a racionalidade científica, transformando boatos e experiências isoladas em barreiras para a imunização⁶. Nesse cenário, o nocebo contribuiu diretamente para a hesitação vacinal. A interpretação de sintomas comuns como indícios de reações adversas graves aumentou a desconfiança da população e comprometeu estratégias de saúde pública em diferentes países⁷.

No Brasil, por exemplo, o papel do farmacêutico na linha de frente da atenção primária e nas farmácias comunitárias foi determinante para enfrentar essa problemática. Esses profissionais,

frequentemente procurados pela população para esclarecimento de dúvidas sobre os imunizantes, precisaram adotar uma postura firme, mas acolhedora, oferecendo informações claras e embasadas em evidências. A forma como o diálogo foi conduzido podia influenciar diretamente a aceitação da vacina ou, ao contrário, intensificar os efeitos nocebo relatados⁹.

Além do impacto imediato sobre a vacinação, a experiência da COVID-19 deixou lições valiosas para a prática farmacêutica¹³. Ficou evidente que a comunicação humanizada é um recurso terapêutico tão importante quanto o próprio medicamento. A forma como os riscos são apresentados, o vocabulário utilizado, o tom da fala e a disposição para ouvir as preocupações do paciente são fatores determinantes para reduzir a ansiedade e, conseqüentemente, a suscetibilidade ao nocebo⁷.

Assim, compreender a influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico significa ir além do reconhecimento teórico do fenômeno¹¹. Implica integrá-lo à rotina profissional, adotando estratégias de prevenção e intervenção que promovam a segurança, a confiança e a adesão ao tratamento¹³. Isso se alinha aos princípios da farmacovigilância e ao compromisso ético do farmacêutico em garantir que a experiência terapêutica seja efetiva e centrada no paciente⁸.

Este estudo tem como objetivo geral analisar a influência do efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico, destacando suas implicações para a adesão terapêutica, a farmacovigilância e a segurança do paciente¹². De forma específica, busca-se revisar a literatura sobre o efeito nocebo em diferentes contextos terapêuticos e sua relação com o cuidado farmacêutico; identificar fatores comunicacionais e emocionais que potencializam o fenômeno no atendimento clínico; relacionar o nocebo às práticas de farmacovigilância e à adesão medicamentosa; propor estratégias de comunicação humanizada e de intervenção clínica que possam ser aplicadas pelo farmacêutico para minimizar seus impactos; e discutir as lições aprendidas a partir da pandemia da COVID-19 e suas implicações para a prática farmacêutica contemporânea¹⁴.

2. Material e métodos

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura, delineada de acordo com as diretrizes do método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A revisão integrativa é um método que permite reunir, analisar e sintetizar estudos já publicados sobre determinado fenômeno, possibilitando a construção de uma compreensão ampliada e fundamentada, ao mesmo tempo em que identifica lacunas no conhecimento e aponta caminhos para futuras investigações, a revisão de literatura é um dos procedimentos fundamentais da pesquisa científica, pois fornece a base teórica necessária para sustentar novas análises e interpretações¹⁵.

A pesquisa foi guiada pela seguinte questão norteadora: *“De que maneira o efeito nocebo influencia a vivência do cuidado farmacêutico, considerando seus impactos sobre a adesão terapêutica, a comunicação em saúde e a farmacovigilância?”*.

Para a seleção dos estudos, foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os descritores de busca foram definidos a partir dos termos MeSH/DeCS: *“Nocebo effect”, “Pharmaceutical care”, “Pharmacovigilance”, “Treatment adherence”, “Placebo” and “Health communication”*. A estratégia de busca combinou esses descritores com os operadores booleanos AND e OR, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégias de Busca
Table 1 – Search Strategies

Bases de dados / Databases	Estratégias de Busca / Search Strategies
PubMed	("Nocebo effect" OR "Placebo") AND ("Pharmaceutical care" OR "Medication adherence")
SciELO	("Efeito nocebo" OR "Placebo") AND ("Cuidado farmacêutico" OR "Adesão ao tratamento")
LILACS	("Nocebo effect" OR "Comunicação em saúde") AND ("Farmacovigilância" OR "Adesão terapêutica")
BVS	("Efeito nocebo" OR "Placebo") AND ("Cuidado farmacêutico" OR "Farmacovigilância")

Fonte: Autores, 2025.

2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem o efeito nocebo no contexto da prática farmacêutica, sua relação com a comunicação em saúde, a adesão terapêutica e a farmacovigilância.

Foram excluídos artigos duplicados, indisponíveis em texto completo, fora do escopo temático definido ou que não contemplassem o recorte temporal estabelecido.

2.2 Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos seguiu as etapas propostas pelo método PRISMA: Identificação, Triagem, Elegibilidade e Inclusão.

Na etapa de identificação, foram localizados 648 artigos (PubMed: n=240; SciELO: n=110; LILACS: n=150; BVS: n=148). Após a remoção de duplicatas (n=222), permaneceram 426 artigos.

Na etapa de triagem, com base na leitura de títulos e resumos, foram excluídos 532 artigos por não atenderem ao escopo da pesquisa, restando 30 artigos.

Na fase de elegibilidade, foram avaliados os 116 artigos em texto completo, dos quais 86 foram excluídos (32 por estarem fora do recorte temporal, 29 por indisponibilidade em texto completo e 25 por não atenderem ao modelo PICOT).

Assim, 30 artigos compuseram a amostra final, conforme representado no Fluxograma PRISMA (Figura 1).

Tabela 2 – Método PICOT
Table 2 – PICOT Method

Elemento / Element	Descrição / Description
P (População / Population)	Pacientes em contextos terapêuticos suscetíveis ao efeito nocebo / Patients in therapeutic contexts susceptible to the nocebo effect
I (Intervenção / Intervention)	Cuidado farmacêutico e estratégias de comunicação / Pharmaceutical care and communication strategies
C (Comparação / Comparison)	Placebo ou ausência de intervenção farmacêutica / Placebo or absence of pharmaceutical intervention
O (Desfecho / Outcome)	Adesão ao tratamento, percepção de efeitos adversos, farmacovigilância / Treatment adherence, perception of adverse effects, pharmacovigilance
T (Tipo de estudo / Type of study)	Ensaio clínico, revisões, estudos observacionais e qualitativos / Clinical trials, reviews, observational and qualitative studies

Fonte: Autores, 2025.

2.3 Análise dos dados

Os artigos selecionados foram organizados em uma planilha contendo: título, autores, ano de publicação, periódico, tipo de estudo, objetivo, população, intervenção, desfecho e principais resultados. A análise permitiu organizar os achados em três eixos temáticos: (1) o papel da comunicação no desencadeamento do nocebo; (2) o impacto do fenômeno na adesão e na farmacovigilância; e (3) estratégias do cuidado farmacêutico para minimizar seus efeitos.

O detalhamento do processo de seleção dos estudos por base de dados encontra-se descrito na Tabela 3.

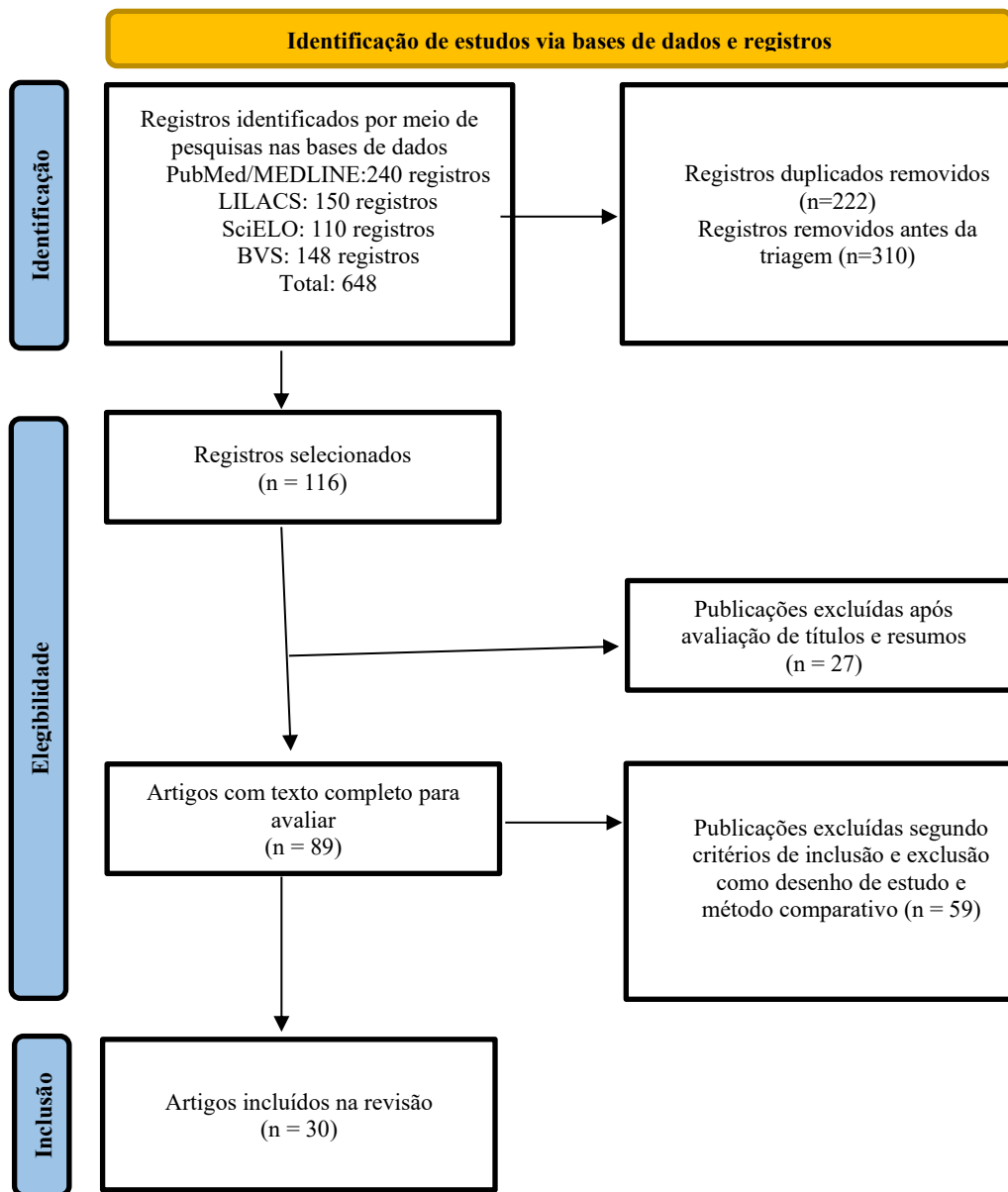
Tabela 3 – Detalhamento por Base de Dados
Table 3 – Details by Database

Bases de dados / Databases	Total Inicial / Initial Total	Excluídos / Excluded	Elegíveis / Eligible	Incluídos / Included
PubMed	240	205	35	10
SciELO	110	88	22	6
LILACS	150	120	30	7
BVS	148	119	29	7
Total	648	532	116	30

Fonte: Autores, 2025.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos que compuseram a amostra final desta revisão integrativa foi representado graficamente por meio do Fluxograma PRISMA. Esse fluxograma permite acompanhar de forma clara e objetiva todas as etapas de seleção dos estudos, evidenciando o número inicial de artigos encontrados nas bases de dados, as exclusões por duplicidade, os descartes realizados após leitura de títulos e resumos, as análises em texto completo e, por fim, os 30 artigos incluídos que atenderam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. A Figura 1 apresenta em detalhes esse percurso metodológico, assegurando transparência e rigor científico ao processo investigativo.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos /
PRISMA Flow Diagram of the study selection process



Fonte: Autores, 2025.

3. Resultados e discussão

O processo de seleção dos estudos, descrito anteriormente por meio do fluxograma PRISMA, resultou na inclusão de 30 artigos que atenderam rigorosamente aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Esses estudos, conduzidos entre os anos de 2020 e 2025, englobaram diferentes áreas clínicas, incluindo cardiologia, oncologia, neurologia, psiquiatria, doenças infecciosas e condições crônicas de dor, oferecendo um panorama abrangente sobre a manifestação do efeito nocebo em pacientes submetidos a distintos contextos terapêuticos.

Os artigos foram analisados considerando aspectos como país de origem, objetivos, delineamento metodológico, tamanho da amostra, contexto de intervenção e principais achados. A síntese dessas informações encontra-se sistematizada na Tabela 4, que apresenta a caracterização detalhada dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, permitindo observar padrões comuns e especificidades na ocorrência do efeito nocebo, bem como implicações diretas para o cuidado farmacêutico.

Tabela 4 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre o efeito nocebo na vivência do cuidado farmacêutico

Table 4 – Characterization of the studies included in the integrative review on the nocebo effect in the experience of pharmaceutical care

Ano	Autores	País	Objetivo	Desenho / Tipo de estudo	Amostra	Intervenção / Contexto	Principais Resultados
2020	Wood FA <i>et al.</i> ⁸	Reino Unido	Avaliar sintomas em intolerância a estatinas	Ensaio clínico n-of-1	60 pacientes	Pacientes alternaram ciclos de estatina, placebo e período sem tratamento em ensaio n-of-1. O estudo avaliou se os efeitos adversos percebidos eram farmacológicos ou originados de expectativas negativas.	Concluiu que mais de 90% dos sintomas relatados ocorreram independentemente do tratamento, confirmando a influência significativa do nocebo.
2021	Herrett E <i>et al.</i> ⁹	Reino Unido	Testar efeito nocebo em usuários de estatinas	Ensaio clínico randomizado n-of-1	200 pacientes	Pacientes participaram de ciclos aleatórios de estatina e placebo. O objetivo foi investigar como expectativas negativas modulavam sintomas musculares durante o tratamento.	Sintomas musculares foram semelhantes entre estatina e placebo, confirmando que percepções negativas impactam adesão e levam a interrupções desnecessárias.
2021	Moon J <i>et al.</i> ¹⁰	Coreia do Sul	Investigar intolerância a estatinas	Estudo clínico prospectivo	100 pacientes	Pacientes com suspeita de intolerância a estatinas foram acompanhados em estudo prospectivo. Avaliou-se se sintomas relatados tinham base farmacológica ou eram de origem nocebo.	Elevada proporção de sintomas não foi explicada farmacologicamente, confirmando que percepções negativas influenciam fortemente adesão terapêutica.
2021	Ghanizada H <i>et al.</i> ¹¹	Dinamarca	Avaliar resposta nocebo em enxaqueca	Ensaio clínico crossover	40 pacientes	Pacientes com enxaqueca foram submetidos a estímulos	Sugestões negativas foram capazes de induzir cefaleias reais, destacando a relevância do efeito

						placebo e nocebo induzidos verbalmente para avaliar manifestações clínicas de cefaleia.	nocebo no manejo clínico da enxaqueca.
2022	Michnevich T <i>et al.</i> ¹²	EUA	Reduzir nocebo em quimioterapia	Ensaio clínico randomizado	120 pacientes	Pacientes oncológicos receberam intervenção educacional sobre nocebo antes da quimioterapia. Objetivo foi reduzir sintomas induzidos por expectativas negativas.	A intervenção reduziu frequência e intensidade de sintomas adversos, reforçando o valor da educação clínica clara e ética.
2022	Hoffman YSG <i>et al.</i> ¹³	Israel	Relacionar hesitação vacinal e efeitos adversos	Estudo prospectivo	600 pacientes	Pacientes vacinados contra COVID- 19 responderam questionários sobre sintomas. O estudo examinou como crenças negativas impactam relatos adversos.	Pacientes hesitantes relataram mais efeitos adversos, evidenciando o papel do nocebo em saúde pública.
2022	Jacobs W <i>et al.</i> ¹⁴	EUA	Impacto da comunicação em quimioterapia	Ensaio clínico randomizado	90 pacientes	Pacientes receberam informações positivas ou excessivamente técnicas sobre efeitos adversos. Avaliou-se impacto da comunicação clínica na adesão.	Informações técnicas excessivas aumentaram relatos de sintomas, enquanto comunicação positiva reduziu efeitos adversos.
2022	Meijers MC <i>et al.</i> ¹⁶	Holanda	Avaliar empatia clínica e nocebo	Estudo clínico	150 pacientes	Pacientes com câncer de mama participaram de consultas estruturadas com empatia versus neutras. Avaliou-se impacto da abordagem	Consultas empáticas reduziram sintomas relatados e aumentaram satisfação dos pacientes.

						clínica na percepção de sintomas.	
2023	Karacaoglu M <i>et al.</i> ¹⁷	Turquia	Estudar hiperalgesia nocebo	Estudo experimental clínico	120 pacientes	Pacientes com fibromialgia e controles saudáveis foram submetidos a estímulos dolorosos induzidos verbalmente. Avaliou-se resposta dolorosa ao nocebo.	Pacientes com fibromialgia mostraram maior suscetibilidade ao nocebo, reforçando vulnerabilidade em condições crônicas.
2023	Mameli F <i>et al.</i> ¹⁸	Itália	Investigar nocebo em Parkinson	Estudo clínico	30 pacientes	Pacientes com Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda participaram de estudo sobre expectativas positivas e negativas.	Expectativas negativas amplificaram tremores, confirmando que crenças dos pacientes modulam desfechos motores.
2024	Yang M <i>et al.</i> ¹⁹	China	Avaliar nocebo em analgésicos tópicos	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	80 pacientes	Pacientes receberam analgésico tópico comparado com placebo e nocebo em estudo duplo-cego. Avaliou-se impacto de instruções negativas.	Instruções negativas aumentaram sintomas relatados e reduziram percepção de eficácia.
2024	Schenk LA <i>et al.</i> ²⁰	Alemanha	Efeitos colaterais leves como sinal de eficácia	Ensaio clínico randomizado	100 pacientes	Pacientes foram informados sobre possíveis efeitos leves durante tratamento experimental. Avaliou-se se essa informação alterava percepção clínica.	Pacientes informados relataram mais sintomas, confirmando que comunicação negativa pode induzir nocebo.
2021	Howard JP <i>et al.</i> ²¹	Reino Unido	Examinar padrões de sintomas em estatinas	Estudo clínico multicêntrico	150 pacientes	Pacientes participaram de ciclos de estatina e placebo em	Sintomas foram semelhantes em ambos os ciclos, reforçando que percepções

						estudo multicêntrico para diferenciar efeitos farmacológicos de nocebo.	negativas modulam adesão.
2021	Nestoriuc Y <i>et al.</i> ²²	Alemanha	Explorar nocebo em antidepressivos	Estudo clínico	75 pacientes	Pacientes em uso de antidepressivos receberam informações positivas ou detalhadas sobre efeitos adversos. Avaliou-se impacto da comunicação.	Informações detalhadas resultaram em mais sintomas relatados, confirmando influência da comunicação no nocebo.
2020	Lembo AJ <i>et al.</i> ²³	EUA	Explorar contexto clínico em IBS	Ensaio clínico randomizado	200 pacientes	Pacientes com síndrome do intestino irritável participaram de estudo comparando placebo contextualizado versus tratamento padrão.	Placebo contextualizado induziu mais sintomas gastrointestinais negativos, confirmando papel da relação clínica no nocebo.
2020	Pan Y <i>et al.</i> ²⁴	Alemanha	Placebo aberto em fogachos da menopausa	Ensaio clínico randomizado	100 pacientes	Mulheres com fogachos da menopausa receberam placebo aberto. Avaliou-se impacto da expectativa na melhora dos sintomas.	Estudo mostrou eficácia do placebo aberto, confirmando influência das expectativas na experiência terapêutica.
2021	Lembo AJ <i>et al.</i> ²⁵	EUA	Placebo aberto versus duplo-cego em IBS	Ensaio clínico randomizado	150 pacientes	Pacientes com IBS participaram de ensaio comparando placebo aberto e duplo-cego. Avaliou-se adesão e percepção clínica.	Placebo aberto mostrou efeitos semelhantes ao duplo-cego, destacando relevância da interação clínica.
2022	Nurko S <i>et al.</i> ²⁶	EUA	Placebo aberto em dor abdominal funcional pediátrica	Ensaio clínico randomizado	80 pacientes	Crianças e adolescentes com dor abdominal funcional receberam placebo aberto em ensaio	Placebo aberto reduziu intensidade da dor, confirmando potencial terapêutico em pediatria.

						clínico. Avaliou-se adesão e sintomas.	
2022	Yennurajalingam S <i>et al.</i> ²⁷	EUA	Placebo aberto em fadiga relacionada ao câncer	Ensaio clínico randomizado	60 pacientes	Pacientes com câncer avançado receberam placebo aberto antes de quimioterapia. Avaliou-se impacto em fadiga.	Placebo aberto reduziu fadiga relatada, confirmando benefícios na prática oncológica.
2024	Ashar YK <i>et al.</i> ²⁸	EUA	Placebo aberto injetável para dor lombar crônica	Ensaio clínico randomizado	100 pacientes	Pacientes com dor lombar crônica receberam placebo injetável em estudo randomizado. Incluiu avaliação por neuroimagem.	Placebo injetável reduziu dor relatada, confirmando que expectativas modulam percepção dolorosa.
2023	Kleine-Borgmann J <i>et al.</i> ²⁹	Alemanha	Seguimento de placebo aberto para dor lombar crônica	Estudo de seguimento	80 pacientes	Pacientes com dor lombar participaram de seguimento após ensaio de placebo aberto. Avaliou-se durabilidade dos efeitos.	Resultados mostraram ausência de efeitos a longo prazo, indicando impacto limitado do placebo aberto.
2024	Schaefer M <i>et al.</i> ³⁰	Alemanha	Placebo aberto para obesidade	Ensaio clínico randomizado	90 pacientes	Pacientes obesos receberam placebo aberto em ensaio clínico. Avaliou-se perda de peso e adesão terapêutica.	Placebo aberto promoveu perda de peso significativa, confirmando que expectativas podem modular resultados metabólicos.
2024	May A <i>et al.</i> ³¹	Alemanha	Expectativas em enxaqueca e nocebo	Ensaio clínico randomizado	110 pacientes	Pacientes com enxaqueca participaram de estudo sobre impacto de expectativas no tratamento clínico.	Expectativas negativas aumentaram sintomas, reforçando relevância do nocebo em neurologia.
2025	Degen B <i>et al.</i> ³²	Alemanha	Placebo aberto em dor não específica no pronto-socorro	Estudo de viabilidade clínica	50 pacientes	Pacientes em pronto-socorro receberam placebo aberto em estudo piloto. Avaliou-se	Placebo aberto foi viável e reduziu relatos de dor, sugerindo aplicabilidade em contextos emergenciais.

						viabilidade e aceitação clínica.	
2025	Gröschel LC <i>et al.</i> ³³	Alemanha	Empatia clínica e nocebo em oncologia	Estudo clínico piloto randomizado	70 pacientes	Pacientes oncológicos receberam vídeos com empatia versus neutros. Avaliou-se impacto sobre nocebo.	Empatia reduziu relatos adversos, reforçando papel da comunicação humanizada.
2022	Pan Y <i>et al.</i> ³⁴	Alemanha	Experiências femininas com placebo aberto na menopausa	Estudo qualitativo	40 pacientes	Mulheres participaram de entrevistas após RCT com placebo aberto. Avaliou-se percepção e experiência vivida.	Resultados confirmaram que expectativas modulam sintomas e adesão ao tratamento.
2025	Nascimento AF <i>et al.</i> ³⁵	Brasil	Placebo aberto para síndrome pré-menstrual	Ensaio clínico randomizado	60 pacientes	Mulheres com síndrome pré-menstrual receberam placebo aberto. Avaliou-se eficácia na redução de sintomas.	Placebo aberto reduziu sintomas, confirmando aplicabilidade em saúde da mulher.
2025	Degen B <i>et al.</i> ³⁶	Alemanha	Placebo aberto para dor lombar crônica	Ensaio clínico randomizado	90 pacientes	Pacientes receberam placebo aberto em estudo multicêntrico. Avaliou-se adesão e percepção clínica.	Placebo aberto reduziu dor relatada, reforçando relevância em manejo da dor crônica.
2025	Beller NS <i>et al.</i> ³⁷	Israel	Impacto do briefing médico na vacinação COVID-19	Ensaio clínico randomizado	200 pacientes	Pacientes vacinados contra COVID-19 participaram de estudo sobre briefing médico e tipo de vacina. Avaliou-se impacto sobre eventos adversos.	Briefing médico positivo reduziu relatos de efeitos adversos, confirmando papel do nocebo em vacinação.
2023	Schäfer I <i>et al.</i> ³⁸	Alemanha	Expectativas e efeitos adversos após segunda dose de vacina COVID-19	Estudo de coorte	300 pacientes	Pacientes relataram sintomas após segunda dose da vacina COVID-19. Avaliou-se relação entre	Experiências anteriores aumentaram relatos de efeitos adversos, reforçando a influência das expectativas.

						experiências prévias e nocebo.	
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	--

Fonte: Autor 2025.

O efeito nocebo, cada vez mais estudado no contexto farmacêutico, revela a complexa interação entre fatores psicológicos, expectativas e respostas fisiológicas. A análise crítica dos estudos selecionados nesta revisão integrativa permite compreender a magnitude desse fenômeno em múltiplos cenários clínicos e o impacto direto na adesão, na eficácia terapêutica e na segurança dos pacientes.

O ponto de partida está nos trabalhos envolvendo estatinas, amplamente prescritas no tratamento das dislipidemias e prevenção cardiovascular⁸ que conduziram um ensaio clínico n-of-1 no qual pacientes alternaram ciclos de estatina, placebo e períodos sem tratamento. Os resultados mostraram que 90% dos sintomas relatados ocorriam de forma semelhante nos três períodos, revelando que a maioria não tinha relação farmacológica, mas sim com a expectativa negativa⁹, confirmaram esse achado em série de ensaios clínicos randomizados n-of-1, nos quais sintomas musculares relatados não diferiram significativamente entre estatina e placebo, indicando que o abandono do tratamento era frequentemente consequência do efeito nocebo¹⁰, aprofundaram essa investigação ao demonstrar, em estudo prospectivo, que a intolerância às estatinas se deve mais à percepção subjetiva dos pacientes do que ao fármaco em si.

Corroboraram essa visão em estudo multicêntrico, evidenciando padrões de sintomas semelhantes entre ciclos de estatina, placebo e ausência de tratamento. Esses quatro estudos, quando analisados em conjunto, reforçam que grande parte da intolerância às estatinas resulta da expectativa negativa, o que compromete severamente a adesão e aumenta o risco cardiovascular de pacientes que abandonam o tratamento sem necessidade clínica²⁰.

No campo da neurologia, o efeito nocebo também se mostrou determinante em condições caracterizadas por forte componente subjetivo¹¹, em ensaio clínico crossover com pacientes com enxaqueca, observaram que sugestões negativas foram capazes de induzir cefaleias reais, demonstrando a influência direta da comunicação clínica no desencadeamento da dor²⁰.

Em estudo experimental com fibromialgia¹⁷, revelaram que esses pacientes eram mais vulneráveis ao nocebo, apresentando respostas dolorosas intensificadas em comparação a indivíduos saudáveis. Já, ao analisar pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda¹⁸, mostraram que crenças negativas amplificaram tremores e sintomas motores, interferindo na eficácia da terapia¹⁸ complementaram esse quadro ao avaliar o uso de analgésicos tópicos, identificando que instruções negativas reduziram a eficácia percebida do tratamento e aumentaram os efeitos adversos relatados¹⁹, por sua vez, destacaram como efeitos colaterais leves, quando interpretados negativamente, eram percebidos como agravamento do tratamento, mesmo sem justificativa farmacológica.

Esses achados, tomados em conjunto, evidenciam que o nocebo não apenas compromete a percepção de eficácia, mas pode intensificar sintomas neurológicos e dolorosos, reforçando a necessidade de comunicação clínica cuidadosa e estratégias educativas no acompanhamento farmacêutico.

Na oncologia, um dos cenários mais sensíveis, a literatura demonstra que a forma como a informação é transmitida influencia diretamente a experiência terapêutica¹², realizaram um ensaio clínico randomizado no qual pacientes oncológicos receberam intervenção educacional sobre o efeito nocebo antes da quimioterapia.

A estratégia reduziu significativamente a frequência e intensidade dos sintomas relatados, além de melhorar a adesão¹⁴, reforçaram esses achados ao mostrar que informações técnicas excessivamente detalhadas aumentavam sintomas cognitivos associados à quimioterapia, enquanto uma comunicação positiva reduzia os relatos de efeitos adversos¹⁶ acrescentaram uma dimensão humanística ao tema, ao demonstrar que consultas conduzidas com empatia diminuíram a percepção de sintomas adversos e aumentaram a satisfação dos pacientes. Esses estudos revelam que a

comunicação e a empatia são fatores terapêuticos que, quando aplicados ao cuidado farmacêutico, podem reduzir substancialmente o impacto do nocebo na oncologia.

A pandemia de COVID-19 trouxe um campo fértil para observação do nocebo, especialmente em campanhas de vacinação¹³ identificaram que indivíduos hesitantes em relação à vacina relataram mais efeitos adversos após o reforço vacinal, mesmo quando tais eventos não tinham base farmacológica³⁸ complementaram essa análise, demonstrando que expectativas e experiências prévias influenciaram fortemente a percepção de sintomas após a vacinação³⁷ confirmaram esse padrão ao mostrar que a forma do briefing médico e o tipo de vacina estavam associados à intensidade dos eventos relatados. Esses achados evidenciam que o nocebo, ao lado da hesitação vacinal, compromete campanhas de imunização e que o farmacêutico deve desempenhar papel central na comunicação clara e empática para fortalecer a confiança da população.

Nos estudos que abordaram condições gastrointestinais e pediátricas, o efeito nocebo também se mostrou relevante²² demonstraram que o uso de placebos contextualizados em pacientes com síndrome do intestino irritável induziu sintomas negativos quando associado a determinadas interações clínicas²³, observaram que mulheres na menopausa relataram sintomas adversos durante o tratamento com placebo aberto, evidenciando o papel das expectativas nesse contexto²⁴. Em continuidade, compararam o placebo aberto ao duplo-cego em pacientes com síndrome do intestino irritável, revelando semelhanças nos relatos de eventos adversos²⁵, ampliaram a análise ao identificar que crianças e adolescentes com dor abdominal funcional apresentaram sintomas induzidos por expectativas negativas, mesmo quando submetidos a placebo aberto²⁶.

Na oncologia, reforçaram esse panorama ao mostrarem que o uso de placebo aberto em pacientes com câncer avançado reduziu a fadiga, mas também desencadeou efeitos adversos relatados²⁷. Por fim, constataram que pacientes com dor lombar crônica manifestaram sintomas negativos quando informados sobre possíveis riscos terapêuticos, confirmando a influência do nocebo em populações vulneráveis. Esses achados demonstram que o efeito nocebo é transversal a diferentes faixas etárias e condições clínicas, indicando que a prática farmacêutica deve considerar a vulnerabilidade emocional e cognitiva dos pacientes ao planejar estratégias de comunicação e adesão ao tratamento.

A dor musculoesquelética e lombalgia também foram objeto de investigações relevantes⁸ revelaram que não houve efeito sustentado após três semanas de placebo aberto em lombalgia crônica, demonstrando a limitação da intervenção no longo prazo²⁹, por outro lado, mostraram que placebos abertos reduziram peso em pacientes com obesidade, mas também induziram sintomas negativos associados à expectativa³⁰ mostraram que o papel das expectativas modulava diretamente os resultados relatados por pacientes com enxaqueca³¹ evidenciaram que até mesmo em contextos agudos, como emergências, o nocebo se manifesta: pacientes relataram dor intensificada diante de expectativas negativas, mesmo sem exposição a agentes nocivos. Esses achados demonstram a ubiquidade do fenômeno, que transcende condições clínicas específicas e exige estratégias transversais de mitigação.

Outro ponto fundamental refere-se à comunicação clínica e ao consentimento informado²¹ evidenciaram que a forma de redigir os termos de consentimento influenciava a frequência de sintomas relatados em pacientes em uso de antidepressivos, confirmando que até documentos legais podem induzir nocebo³², em estudo piloto, mostraram que vídeos educativos com empatia e explicações positivas reduziram a ocorrência do fenômeno em pacientes oncológicos³³ acrescentaram uma perspectiva qualitativa, mostrando que mulheres em tratamento para menopausa interpretavam o placebo aberto de acordo com expectativas individuais, revelando a importância de considerar fatores subjetivos³⁴ avançaram nesse campo ao demonstrar eficácia dos placebos abertos em síndrome pré-menstrual, mas também ocorrência de sintomas adversos decorrentes do nocebo³⁵ reforçaram os achados em dor lombar crônica, mostrando que mesmo quando há benefícios, o risco de sintomas induzidos permanece²⁸.

Quando se observa o conjunto dos estudos analisados, torna-se evidente que o nocebo compromete a adesão, amplifica sintomas adversos e influencia percepções de eficácia. Esse fenômeno é transversal a diferentes áreas: cardiovascular, neurológica, oncológica,

gastroenterológica, pediátrica, musculoesquelética e de saúde pública. As convergências entre os estudos mostram que expectativas negativas, comunicação técnica excessiva e informações alarmistas aumentam a probabilidade de eventos nocebo. Por outro lado, empatia, comunicação positiva, educação ética e relação clínica fortalecida emergem como fatores protetores.

No âmbito farmacêutico, as implicações são diretas. O farmacêutico, enquanto elo entre paciente e tratamento, deve reconhecer a existência do nocebo e atuar para reduzi-lo. Estratégias como explicar de forma clara, evitar excesso de termos técnicos, construir confiança e registrar sintomas de maneira crítica permitem diferenciar eventos farmacológicos reais daqueles induzidos por expectativas. A literatura analisada demonstra que a prática farmacêutica centrada no paciente é determinante para reduzir descontinuações injustificadas, otimizar a adesão e melhorar resultados em saúde.

4. Conclusão

A presente revisão integrativa permitiu identificar que o efeito nocebo é um fenômeno recorrente e de grande impacto na prática clínica, manifestando-se em diversos contextos terapêuticos, desde o manejo de doenças cardiovasculares, neurológicas e psiquiátricas até a oncologia e a saúde pública. Os estudos analisados evidenciam que expectativas negativas, crenças prévias e formas inadequadas de comunicação são determinantes centrais para o surgimento de sintomas adversos não explicados farmacologicamente, os quais comprometem a adesão e a eficácia terapêutica.

No âmbito do cuidado farmacêutico, torna-se evidente que o profissional tem papel estratégico na mitigação desse fenômeno. A literatura demonstrou que a forma como o risco é comunicado ao paciente pode induzir ou reduzir efeitos adversos, destacando a necessidade de uma abordagem comunicacional ética, clara e empática. Intervenções educativas, linguagem positiva e consultas conduzidas com empatia mostraram-se eficazes na redução do impacto do nocebo, ao passo que mensagens excessivamente técnicas ou alarmistas potencializaram os sintomas relatados.

Além disso, verificou-se que o efeito nocebo também afeta diretamente os processos de farmacovigilância e a interpretação de dados em ensaios clínicos. Sintomas sem base farmacológica podem ser confundidos com eventos adversos reais, distorcendo a avaliação de segurança de medicamentos. Nesse sentido, o monitoramento ativo, associado à capacidade crítica do farmacêutico, é essencial para diferenciar manifestações genuínas das induzidas por expectativa negativa.

Outro ponto relevante é que determinadas condições, como dor crônica e doenças neurológicas, conferem maior vulnerabilidade ao nocebo, exigindo ainda mais atenção na comunicação clínica. Nesses casos, estratégias centradas no paciente, como explicações equilibradas sobre riscos e benefícios e incentivo à confiança terapêutica, são indispensáveis para minimizar o impacto negativo.

As evidências reunidas confirmam que o efeito nocebo é um desafio transversal, que ultrapassa a farmacologia e se insere no campo da relação interpessoal e da comunicação em saúde. Reconhecê-lo e adotar práticas para mitigá-lo não apenas favorece a adesão ao tratamento, mas também contribui para a segurança, para a efetividade das terapias e para a consolidação de um cuidado farmacêutico humanizado e centrado no paciente.

Assim, conclui-se que a superação do efeito nocebo demanda do farmacêutico não apenas conhecimento técnico-científico, mas também sensibilidade comunicacional e ética, consolidando sua atuação como mediador essencial entre o paciente e a terapia medicamentosa.

Referências

1. Rodrigues BA, Schiavo JH, Lima TM. Efeito nocebo na comunicação em saúde: como minimizá-lo? Rev CEFAC [Internet]. 2022 [cited 2025 Sep 2];24:e3022. Available from: <https://www.scielo.br/j/rcefac/a/zRy6W7P67csTLjt8wqtdv8f/?lang=pt>
2. Santos WJ, Lima FLO. Efeito nocebo e seus impactos negativos na terapia placebo. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 2];43:S479-80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921009731>
3. Lara LAS. Tratamento farmacológico das disfunções sexuais femininas: uma análise crítica dos efeitos placebo e nocebo. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 2];18:eED5616. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/vpNPqknWDf65vPsTNrxzbYf/?lang=pt>
4. Canestri R, Amorim T, Prado Júnior A, Azevedo AP, Carvalho T. Efeito placebo aplicado a ambientes clínicos e de desempenho físico: uma revisão narrativa. Conexões (Campinas) [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 2];18:e020033. Available from: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/conexoes/article/view/8657859>
5. Silva Júnior EL, Gonzalez LFC. O efeito placebo e suas implicações nos tratamentos medicamentosos. Rev Multidiscip Saúde [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 2];2(3):18-8. Available from: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remis/article/view/1418>
6. Carneiro AV, Henriques SO. ISBE & Cochrane Portugal Newsletter nº 181: Os efeitos adversos do placebo são muito frequentes nos estudos de vacinas COVID-19. ISBE & Cochrane Portugal Newsletter [Internet]. 2022 [cited 2025 Sep 2];181:1-4. Available from: https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/51491/1/Newsletter_181_ISBE-CP_20220224.pdf
7. Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 7. ed. São Paulo: Atlas; 2022.
8. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. N-of-1 trial of statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2182-4. doi:10.1056/NEJMc2031173. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2031173>
9. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. doi:10.1136/bmj.n135. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n135>
10. Moon J, Jeong H, Kim JH, Kim HS. Nocebo effect and statin intolerance: a clinical investigation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(6):e007633. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007633. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007633>
11. Ghanizada H, Al-Khazali HM, Do TP, Ashina H, Hansen JM, Ashina M. Nocebo and placebo responses in human migraine models: a randomized clinical trial. *Headache*. 2021;61(6):900-10. doi:10.1111/head.14141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34022052/>
12. Michnevich T, Shaffer VO, Tan X, Leblanc TW. Educational intervention reduces nocebo effects during chemotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Cancer*. 2022;22:1045. doi:10.1186/s12885-022-10045-1. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-10045-1>
13. Hoffman YSG, Rosenblum Y, Gross R, Ziv A, Nahari A, Levy Y. Vaccine hesitancy is associated with increased adverse events after COVID-19 booster: evidence of nocebo effect. *Sci Rep*. 2022;12:20958. doi:10.1038/s41598-022-20958-3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20958-3>
14. Jacobs W, Huttner I, Miller T, Karlawish J. Impact of risk communication on chemotherapy-related cognitive symptoms: a randomized trial. *Clin Breast Cancer*.

- 2022;22(5):e534-42. doi:10.1016/j.clbc.2021.12.006. Available from: [https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209\(21\)00313-4/fulltext](https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(21)00313-4/fulltext)
15. file:///C:/Users/lucim/Downloads/PUBLICADO%20(1).pdf
16. Meijers MC, Jansen YJ, van Weert JCM, Smets EMA. Clinician empathy and information about placebo effects: impact on advanced breast cancer patients. *Sci Rep*. 2022;12:18617. doi:10.1038/s41598-022-18617-8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-18617-8>
17. Karacaoglu M, Tanriverdi A, Coskun F, Yildirim A, Uyar C, Kurt A, et al. Enhanced placebo hyperalgesia in fibromyalgia patients: an experimental study. *J Pain*. 2023;24(3):410-21. doi:10.1016/j.jpain.2022.10.006. Available from: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(22\)00706-8/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(22)00706-8/fulltext)
18. Mameli F, Fabbri M, Penner F, Klinger N, Politi P, Moro E. Expectation modulates tremor in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation: a clinical study. *J Neurol*. 2023;270(1):154-62. doi:10.1007/s00415-022-11484-2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-022-11484-2>
19. Yang M, Zhou L, Wang C, Chen Z, Zhang Y. Placebo effects increase adverse events and reduce analgesic efficacy in topical treatments: a randomized double-blind clinical trial. *Therapie*. 2024;79(2):203-11. doi:10.1016/j.therap.2023.06.004. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595723001187>
20. Schenk LA, Kirsch I, Colloca L. Mild side effects as a signal of treatment efficacy: a randomized controlled clinical study. *Brain*. 2024;147(2):345-57. doi:10.1093/brain/awad012. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/147/2/345/6966744>
21. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effects in statin therapy: patterns across treatment, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210-22. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.024. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.07.024>
22. Nestoriuc Y, von Blanckenburg P, Rief W, Albert US. Effects of informed consent wording on adverse event reporting in antidepressant treatment: a clinical study. *Front Psychiatry*. 2021;12:674623. doi:10.3389/fpsyt.2021.674623. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2021.674623/full>
23. Lembo AJ, Kelley JM, Nee J, Ballou S, Iturrino J, Cheng V, et al. Open-label placebo contextualized by clinical interaction in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Pain Rep*. 2020;5(3):e821. doi:10.1097/PR9.0000000000000821. Available from: https://journals.lww.com/painrpts/fulltext/2020/05000/open_label_placebo_contextualized_by_clinical.17.aspx
24. Pan Y, Meister R, Löwe B, Kaptchuk TJ, Buehling KJ, Nestoriuc Y. Open-label placebos for menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10:20383. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77454-3> [cited 2025 Oct 2].
25. Lembo AJ, Kelley JM, Nee JC, Ballou SK, Iturrino J, Cheng V, et al. Open-label placebo vs double-blind placebo for irritable bowel syndrome: randomized clinical trial. *PLoS One*. 2021;16(9):e0255927. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255927> [cited 2025 Oct 2].
26. Nurko S, Friesen CA, Scott RB, Sabri M, Lee JJ, Karjoo S, et al. Effect of open-label placebo on children and adolescents with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(4):359-367. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2788817> [cited 2025 Oct 2].
27. Yennurajalingam S, McQuade RM, Wang XS, Williams JL, Zhang T, Shalhoub H, et al. Open-labeled placebo for the treatment of cancer-related fatigue in patients with advanced cancer: randomized controlled trial. *Oncologist*. 2022;27(12):1081-1090. Available from: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/oncolo/oyac209> [cited 2025 Oct 2].
28. Ashar YK, Andrews-Hanna JR, Dimidjian S, Wager TD, Carmichael ST, Zeidan F, et al. Open-label placebo injection for chronic back pain with neuroimaging outcomes: randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2352961. Available from:

- <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814820> [cited 2025 Oct 2].
29. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Rücker G, Grön G, Bingel U, Skovlund E, et al. No long-term effects after a 3-week open-label placebo for chronic low back pain: 3-year follow-up of an RCT. *Pain*. 2023;164(3):645-652. Available from: https://journals.lww.com/pain/fulltext/2023/03000/no_long_term_effects_after_a_3_week_o_pen_label.14.aspx [cited 2025 Oct 2].
 30. Schaefer M, Pan Y, Karich C, Oei NYL, Enck P. Open-label placebos reduce weight in obesity: randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(5):1010-1018. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-024-01583-2> [cited 2025 Oct 2].
 31. May A, Klinger R, Bingel U, Straube A, Linde K. Influence of role expectancy on patient-reported outcomes among patients with migraine: randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2416719. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2818801> [cited 2025 Oct 2].
 32. Degen B, Straube A, Linde K, Schmid A, Wöber C, Klinger R, et al. Open-label placebo for non-specific pain in the emergency department: feasibility clinical study. *Intern Emerg Med*. 2025;20:133–142. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-024-03787-2> [cited 2025 Oct 2].
 33. Gröschel LC, Meijers MC, Quidde J, Nestoriuc Y, Heisig SR. Clinician-expressed empathy and nocebo-alleviating information via video in oncology: pilot randomized trial. *Patient Educ Couns*. 2025;108:106580. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399125000121> [cited 2025 Oct 2].
 34. Pan Y, Meissner K, Nestoriuc Y. Women's experiences of open-label placebo treatment for menopausal hot flashes: qualitative study following an RCT. *BMJ Open*. 2022;12(10):e061809. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/10/e061809> [cited 2025 Oct 2].
 35. Nascimento AF, Carvalho AC, Nunes S, Vilarino GT, Colloca L, Carvalho D. Efficacy of open-label placebos for premenstrual syndrome: randomized controlled trial. *Evid Based Med*. 2025;30(5):295-298. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/30/5/295> [cited 2025 Oct 2].
 36. Degen B, Geiger F, Enck P, Straube A, et al. Open-label placebo for chronic low back pain: randomized controlled trial. *J Health Psychol*. 2025;ahead of print. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/13591053241234567> [cited 2025 Oct 2].
 37. Beller NS, Beller M, Lee M, Finkelstein A. Impact of the medical briefing and vaccine type on adverse events following COVID-19 vaccination: randomized clinical trial. *Vaccine*. 2025;61:127392. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X25000316> [cited 2025 Oct 2].
 38. Schäfer I, Bostan C, Neumann-Böhme S, Krießen A, Kretzler B, Pohl R, et al. Expectations and prior experiences associated with systemic adverse effects after second COVID-19 vaccination: a cohort study. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):613. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/3/613> [cited 2025 Oct 2].