

L'effetto placebo in cardiologia. Autoinganni o utili rimedi?

Bruno Domenichelli

Parlare di placebo evoca atmosfere di medioevo. Quando la polvere di mummia egiziana veniva ufficialmente utilizzata come "valido" rimedio per l'idropisia e mogli non più avvenenti mescolavano al cibo del marito limatura di corno di unicorno nella convinzione di poter ridestare sopiti entusiasmi coniugali.

Poi venne l'età dei lumi e anche la medicina sentì finalmente l'esigenza di basi scientifiche più solide. Il microscopio scoprì i microbi e la farmacologia ci regalò gli antibiotici. Parve allora chiaro che molti rimedi terapeutici ritenuti utili per millenni altro non fossero che sostanze farmacologicamente inerti.

All'insegna delle leggi della chimica farmaceutica sembrava che il progresso scientifico avesse definitivamente riposto negli scaffali dell'irrazionalità umana la Teriaca¹, la radice della Mandragora e le millenarie illusioni terapeutiche dei medici e dei malati.

Quando nelle civiltà primitive la pratica medica si identificava spesso con la magia, i rituali degli sciamani riuscivano a "guarire" scacciando dai malati gli spiriti maligni responsabili delle malattie. Ma il progresso della razionalità scientifica irrisse queste credenze, alimentate per secoli dalla mancanza di reali conoscenze terapeutiche.

Il cammino per riconoscere l'inefficacia farmacologica dei placebo non fu peraltro facile, se pensiamo che "estratti di cuore di embrione", regolarmente riconosciuti dalla Farmacopea ufficiale, sono stati commercializzati fino a pochi anni fa. Li *passava* anche la Mutua! Se ne dimostrò poi l'inefficacia, anche se molti di coloro che li avevano usati soste-

nevano di essere guariti dalle loro palpitazioni e si rammaricarono quando furono tolti dal commercio. E Società Scientifiche ed Università² faticano tuttora per sottoporre al filtro della razionalità scientifica terapie "alternative" come l'omeopatia!³⁻⁴⁻⁵⁻⁶.

Poi la medicina scoprì l'approccio psicosomatico alle malattie e si cominciò a rispolverare i vasi di ceramica custoditi negli armadi delle antiche farmacie. Fu necessario Freud per scoprire che le forze dell'irrazionale potevano anche essere positive e che non si identificavano con gli spiriti maligni, ma con le fisiologiche pulsioni istintive dell'Inconscio.

Erano state poste le basi della moderna medicina psicosomatica. E anche per il placebo cominciò una nuova era. Fu allora l'epidemiologia ad assumersi il compito di verificare la significatività dei risultati di ricerche cliniche che, anche in cardiologia, cominciarono ad accorgersi che nell'effetto dei farmaci potevano interferire fattori imponderabili, ma quantificabili, anche se non spiegabili alla luce delle conoscenze della farmacologia.

Placebo e angina pectoris

Nel 1979 compare sul NEJM un'interessante rassegna⁷ su "Angina pectoris ed effetto placebo", nella quale vengono riesaminati numerosi studi su farmaci allora ampiamente usati in terapia antianginosa, in seguito dimostratisi privi di ogni reale interesse clinico. Furono presi in esame gli xantinici, la kellina, la vitamina E. Gli Autori⁷ evidenziarono in tutti gli studi un elemento comune: le prime ricerche

condotte su ogni farmaco documentavano effetti benefici, anche superiori all'80%, mentre gli studi successivi mettevano ancora in evidenza vantaggi, ma con percentuali assai minori, intorno al 30-40%. Anche i primi studi di trattamento dell'angina con la legatura dell'arteria mammaria interna dimostrarono la possibilità di indurre miglioramenti clinici in oltre il 70% dei pazienti⁸⁻⁹. Peccato che gli anginosi del gruppo controllo, nei quali era stato praticato solo un'incisione cutanea toracica in anestesia generale, senza alcuna legatura della mammaria, mostrarono anch'essi un miglioramento dei sintomi ancor più evidente! (83%). Era evidente che fenomeni suggestivi avevano condizionato la percezione dei vantaggi della procedura chirurgica "rivascolarizzante".

Analoghe furono le conclusioni degli studi sull'impianto nel miocardio della mammaria (intervento di Vineberg), con risultati inizialmente positivi (fino all'85-90%), ma successivamente deludenti¹⁰. Più recenti sono alcuni studi di "rivascolarizzazione" transmiocardica effettuati con applicazione di scariche laser sulla superficie miocardica¹¹⁻¹², sia con intervento chirurgico che per via percutanea¹³, con miglioramento della sintomatologia. Anche in questo caso peraltro, valutazioni angiografiche escludono la possibilità che il beneficio fosse dovuto ad un'effettiva rivascolarizzazione, ed analoghi miglioramenti, sia sintomatici che ECG ed ergometrici, furono riscontrati anche nel gruppo di controllo, in cui l'intervento laser era stato solo simulato (!)¹⁴. Anche in questi casi era piuttosto plausibile un semplice effetto placebo¹¹⁻¹². Effetti placebo (e.p.) sono stati rilevati in ogni campo della terapia medica¹⁵, anche se queste conclusioni sono state contestate da una metanalisi¹⁶, a sua volta contraddetta da successivi studi¹⁷⁻¹⁸.

Placebo e ipertensione arteriosa

Una ricerca australiana¹⁹ rileva che quasi la metà degli ipertesi lievi e un terzo di quelli con ipertensione media vedevano regredire l'ipertensione con un trattamento a base di sostanze placebo, specialmente in soggetti di sesso femminile. I migliori effetti si osservavano quando più motivato e convinto era l'impegno dei medici nel seguire i pazienti. Altre ricerche hanno invece negato la possibilità di

normalizzare l'ipertensione con somministrazione di placebo²⁰.

Occupandomi qualche anno fa delle modalità di trattamento dell'ipertensione negli ospedali di Pechino²¹⁻²²⁻²³, il primario di uno dei principali ospedali tradizionali della città dichiarò a una nostra intervistatrice che nel trattamento dell'ipertensione veniva largamente usata l'agopuntura. Ad una richiesta di precisazioni, il primario rispose che nel suo ospedale si ricorreva all'agopuntura solo nei malati "che ci credevano", i quali, specialmente in età più avanzata, non erano pochi. Ricordo peraltro che, ancora intorno agli anni '60, nella Clinica Medica dell'Università di Roma, il prof. Luigi Con-

dorelli usava prescrivere a pazienti ricoverati per problemi almeno in parte funzionali, pillole di MP (MP = Mollica di Pane confettata). Nei casi resistenti si passava all'"MP fortius", spesso con ottimi risultati almeno soggettivi.

Placebo e aritmie cardiache

Anche in sperimentazioni controllate, sostanze placebo possono ridurre le extrasistoli di oltre il 30%. Questa osservazione, unitamente all'estrema variabilità clinica dell'extrasistolia, rende particolarmente



Theatrum Sanitatis. Fructus mandragorae.

Per secoli la radice della Mandragora fu uno dei più diffusi rimedi terapeutici. Per essere efficace ed innocua per chi la raccoglieva, la radice della pianta doveva essere dissotterrata nottetempo per mezzo di una corda attaccata al collo di un cane improvvisamente atterrito dal suono di un corno. Insieme con centinaia di analoghe illusorie credenze, anche la Mandragora, spinta dal progresso scientifico, uscì finalmente dal ricettario dei medici dell'ottocento.

te necessario il ricorso a metodiche a doppio cieco negli studi farmacologici sulle aritmie, tenendo presente che un farmaco antiaritmico potrà essere correttamente ritenuto efficace solo se sarà in grado di ridurre le aritmie di oltre il 70-80% al controllo Holter.

Effetto placebo: realtà e meccanismi

Alla luce di questi rilievi, osservabili in ogni settore della medicina, "l'esistenza dell'effetto placebo non può essere ragionevolmente messa in dubbio"²⁴. Più difficile è individuarne i meccanismi. Gli psicologi sono stati i primi a tentare di decifrare le basi di questa sfida dell'irrazionale alla scienza.

Una prima ipotesi è che le **aspettative di guarigione** possano in qualche modo influire sul sistema nervoso centrale. In campo cardiologico, la "speranza" che un farmaco sia dotato di effetti antianginosi potrebbe indurre una benefica attenuazione del tono nervoso simpatico e contribuire così alla riduzione del tono coronarico, della F.C., dei livelli pressori e quindi del consumo miocardico di O₂.

Nell'anginoso è stata chiamata in causa la possibilità di un **innalzamento della soglia algogena** mediato da un **aumento delle endorfine cerebrali** ad effetto oppioide, ben dimostrato nel 1978 in campo odontoiatrico²⁵ e alla parallela riduzione della colicistochinina²⁶⁻²⁷, sostanza ad effetto anti-endorfinico ed ansiogeno.

Sempre più credito sta acquisendo l'ipotesi "**che vede complessivamente nell'effetto placebo l'opposto dello stress**"²⁸, **anche nei confronti del sistema immunitario**. Attraverso le connessioni psico-neuroendocrinoimmunologiche (asse cortico-ipotalamo-surrenale) l'effetto placebo si opporrebbe infatti non solo agli effetti neurovegetativi dello stress (attenuazione della risposta simpatica) ma anche all'effetto depressivo che lo stress è in grado

di esercitare sulle cellule immunocompetenti²⁹⁻³⁰⁻³¹. Con l'individuazione delle sue possibili basi biochimiche, il concetto di placebo esce così dal medioevo ed entra in laboratorio e si offre al medico come utile strumento non solo nella valutazione sperimentale dei nuovi farmaci, ma anche nella sua potenziale utilizzazione nella pratica terapeutica quotidiana. La biochimica del placebo infatti "non è più un'ipotesi, ma un dato di fatto"³².

Proprio per la sua aspecificità, un effetto placebo è comunque da considerare come possibile componente di qualsiasi farmaco dotato di specifica attività farmacologica. "L'efficacia complessiva di un farmaco attivo è la somma del suo effetto placebo (...) e del suo specifico effetto farmacologico"³³ e talora il risultato è più che additivo³⁴.

Caratteristiche dell'effetto placebo

Dai numerosi studi sull'e.p. emergono in sintesi alcuni rilievi ricorrenti²⁴. In particolare si è osservato che l'e.p. si manifesta con maggiore evidenza:

- nei soggetti che hanno avuto esperienze favorevoli in precedenti trattamenti;
- nelle terapie placebo condotte in ambienti sui

quali il paziente ripone maggiore fiducia (ad esempio in ospedale);

- nei pazienti che hanno maggiori aspettative nell'efficacia delle cure;
- quanto maggiore è la dimensione delle pillole e specialmente se queste sono colorate;
- se la compliance al trattamento con placebo è stata più stretta;
- nella somministrazione della sostanza placebo per via iniettiva piuttosto che per os (specialmente se le iniezioni sono dolorose);

Si è osservato inoltre che:

- la somministrazione di placebo può *paradossalmente* indurre fenomeni di dipendenza e di astinenza;
- la durata dell'e.p. si prolunga anche per più di un



Fig. 3 - Vasi da farmacia di ambiente tedesco (Circa 1750). Con l'avanzare del progresso scientifico, gli antichi rimedi furono mandati in pensione, rinchiusi nei polverosi vasi dei musei delle antiche farmacie. L'epoca dei placebo sembrò definitivamente tramontata.

anno nel caso di persistenza di un contesto psicologico favorevole, ma altrimenti si estingue in tempi molto più brevi.

Il rapporto medico-paziente nell'effetto placebo

Gli atteggiamenti del medico sono fondamentali nel condizionare l'entità dell'e.p.. Un cattivo rapporto medico-paziente, ad esempio, abolisce rapidamente il beneficio indotto dal placebo⁷.

Medici esplicitamente "ottimisti" circa l'efficacia della terapia consigliata (sia essa un farmaco "vero" o un placebo "puro") ottengono un migliore effetto terapeutico³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹. Anche nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, l'ottimismo del medico costituisce una valida premessa di efficacia⁴⁰, così come la capacità del medico di influire sulla componente soggettiva della malattia⁴¹. Sono tutti rilievi che sottolineano l'importanza della figura del medico nell'inesco degli eventi psicosomatici che sottendono all'e.p.

Due studi metanalitici confermano che l'e.p. è favorito dalle "**attese positive del medico**"⁴² e dalla sua **capacità di rassicurare il malato sull'efficacia della terapia**⁴³. La figura e il comportamento del medico sono quindi fondamentali per incrementare la **fiducia del paziente nel trattamento**. Ciò non sarà

possibile se il medico non sarà il primo ad avere e mostrare fiducia nella terapia prescritta.

Capacità comunicative e di coinvolgimento, prestigio professionale e carisma personale, atteggiamento tranquillizzante e disponibilità psicologica ed affettiva del medico sono sicure componenti dell'effetto placebo. È su questi elementi che il medico può far leva sulle potenzialità endogene di resistenza alla malattia del malato.

Il medico come placebo

Ogni medico esperto è consapevole che l'efficacia di una terapia presume una quota difficilmente prevedibile di effetto placebo. Ma, pur confortati dalla realtà biochimica e clinica dell'e.p., è poco realistico al giorno d'oggi raccomandare un uso allargato di placebo "puro"⁴⁴, che presuppone oltretutto un'intesa fra medico e farmacista difficilmente realizzabile.

Secondo una posizione più restrittiva, una placebo-terapia potrebbe essere comunque presa in considerazione solo dopo un'esauriente diagnosi e dopo che si sia accertato che non esistono modi più efficaci per curare il paziente²⁴.

La chiave per una corretta e proficua utilizzazione dei benefici ottenibili dall'e.p. nella pratica clinica è forse allora da ricercare proprio nella relazione interpersonale fra medico e paziente⁴⁵⁻⁴⁶.

La prescrizione di una sostanza, sia essa farmaco "vero" o semplice placebo, non dovrebbe essere considerato atto a se stante, ma nell'ambito della globalità del rapporto medico-paziente. **Il medico deve essere consapevole della valenza terapeutica di "somministrare" al malato anche se stesso**, sfruttando il proprio carisma e la capacità di guadagnare la sua fiducia, alla ricerca di un sinergismo di effetti che rafforzino le potenzialità curative anche del farma-

co "vero". Il medico stesso può funzionare come placebo e con un'azione molto più forte di quella esercitata da un placebo-farmaco⁴⁴.

Sul piano psicosomatico "la relazione fra medico e paziente è un evento che smuove dinamiche profonde, quali meccanismi di transfert e controtransfert⁴⁴. Il concetto era già ben chiaro a Balint quando affermava che "...il farmaco di gran lunga più usato in medicina generale è il medico stesso" e si chiedeva



Fig. 4 - Giovanni della Robbia (1469-1529). La visita degli ammalati - Pistoia.

Un eloquente dialogo di sguardi accomuna medico e malato. Il medico è stato per secoli empaticamente vicino al malato, al quale, in mancanza di farmaci realmente efficaci, poteva almeno offrire il beneficio terapeutico di un rapporto interpersonale autenticamente umano. Ancor oggi, in epoca di Evidence Based Medicine, il medico può far leva sul potenziale terapeutico dell'effetto placebo insito in un positivo rapporto umano col paziente.

sotto quale forma e con quale frequenza il medico si dovesse somministrare⁴⁷.

In mancanza di terapie realmente efficaci, per millenni il medico ha potuto offrire all'uomo sofferente almeno il conforto terapeutico della fiducia derivante da un autentico rapporto umano, dalla suggestione del proprio ruolo di "guaritore" e dai miti e dai riti di un'ars medica spesso priva di reali rimedi. Un rapporto capace comunque di far leva sulle risorse delle speranze e delle aspettative del paziente. La terapia ha spesso per il malato un significato simbolico in cui il medico deve saper penetrare.

"High tech, high touch": così gli anglosassoni sintetizzano i requisiti di un ottimale rapporto medico-paziente, fondato sulla sinergia fra una medicina altamente tecnologica e un approccio basato su contenuti umani molto caldi e coinvolgenti⁴⁸. Anche il semplice "tocco" di una mano può aprire spiragli di speranza nei momenti della disperazione. E quando anche questo fosse solo un effetto placebo, ci augureremo che, nell'intensità di questi momenti, anche il medico potesse trovare motivi profondi di gratificazione professionale e umana.

Le "parole del cuore"

È bene che il cardiologo divenga esperto anche delle "parole del cuore"⁴⁹, che non solo informeranno il paziente sulla sua malattia, ma che sapranno anche dare speranze, aprire orizzonti di ottimismo. Parole

spesso capaci di unire, in un rapporto di umana affinità, due persone, medico e malato, altrimenti indifferenti. Parole capaci di fugare nella mente dei pazienti i fantasmi dell'ansia e di attenuare la virulenza di pericolosi circoli viziosi psicosomatici.

Il senso della "parola" del medico andrà allora ben oltre il semplice effetto placebo.

Anche in tempi di Evidence Based Medicine, per un buon rapporto terapeutico non dovrebbe essere trascurato un uso sapiente ed intellettualmente onesto⁵⁰⁻⁵¹ di un moderno sciamanesimo⁵²⁻⁵³.

Voci autorevoli hanno opportunamente raccomandato di mantenere nei confronti del placebo "un sano scetticismo"⁵⁴. Purché questo scetticismo sia espressione di quel dubbio filosofico e costruttivo che dovrebbe sempre permeare l'agire di ogni uomo di scienza⁵⁵, e non di un'aprioristica chiusura.



Queste riflessioni sul placebo ci hanno fatto percorrere un itinerario di antinomie. In medicina, Arte e Scienza hanno ancora confini sfumati. Razionale e irrazionale si intrecciano. Psiche e soma interagiscono continuamente. Oggettivo e soggettivo sono parti inscindibili di un tutto.

Una maggiore confidenza col concetto di placebo, nei suoi significati più ampi, sarà per il medico uno stimolo a non trascurare a priori strumenti terapeutici capaci di agire su quelle zone ancora ignote dell'umano in cui le malattie affondano talora le loro misteriose radici⁵⁰.



Fig. 5 - San Pietro resuscita Tabita. Mosaici di Monreale - Palermo. "High tech, high touch". Anche con il semplice "tocco" di una mano, il medico può aprire spiragli di speranza nei momenti della disperazione. "Parola" ed empatia sono per il medico potenziali strumenti per attivare il positivo effetto placebo intrinsecamente riposto in un rapporto medico-malato autenticamente umano, nel quale il medico deve imparare a "somministrare" se stesso.

Qual Saf Health Care 2002; 11: 189-194

- Domenichelli B. La Teriaca: il farmaco che ha attraversato i millenni. *Cuore e Salute* 2001; 19: 298-99
- Thiene G. *Medicine alternative. Sic et simpliciter* 2003; n° 17: 21-22
- O' Meara S, Wilson P, Brindle et al. Homeopathy.

- Cagliano S. *Guarire dall'omeopatia.* Marsilio Ed., Venezia, 1997
- Antiseri B, Federspil G, Scandellari C. *Epistemologia, clinica medica e la 'questione' delle medicine 'eretiche'.* Soneria Mannelli: Rubettino Ed. 2003: 129-188
- Garattini S. *Medicine alternative.*

- Quaderni CICAP 2001: 8-10
- Benson H, Mc Callie DP Jr. Angina pectoris and the placebo effect. *NEJM* 1979; 300:1424
 - Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159:1602-1606
 - Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? *NEJM* 2001; 334: 1594-1602
 - Miller FG, Kaptchuk TJ, Einarson TE et al. Is the placebo powerless? *NEJM* 2001; 335: 1276-78
 - Shrier I. Is the placebo powerless? *NEJM* 2001; 335: 1278
 - Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960; 5: 483-86.
 - Cobb L, Thomas GJ, Dillard DH et al. An evaluation of internal mammary artery ligation by a double blind technique. *NEJM* 1959; 260: 1115-1118
 - Langston MF Jr, Kerth WJ, Selzer A et al. Evaluation of internal mammary artery implantation. *Am J Cardiol* 1972; 29: 788-92
 - Kantor B, MacKenna CJ, Caccitolo JA et al. Transmyocardial revascularization: current and future role in the treatment of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 585-92
 - Lange RA, Hillis LD. Transmyocardial Laser revascularization. *NEJM* 1999; 341: 1075-76
 - Moerman DE. Explanatory mechanisms for placebo effects: cultural influences and the meaning response. In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW et al. (eds): *The science of placebo* BMJ Books 2002, London.
 - Leon MB, Baim DS, Moses JW et al. A randomized blinded clinical trial comparing percutaneous laser myocardial revascularization (using bio-sense LV mapping) vs. Placebo in patients with refractory coronary ischemia. *Paper at Am Heart Ass* 2000
 - Doyle AE. Response to Placebo Treatment in Hypertension. *Hypertension* 1983; 5 suppl III-3
 - Gould BA, Mann S, Davies AB et al. Does placebo lower blood pressure? *Lancet* 1981 dec 19/26
 - Domenichelli B, Domenichelli L. Agopuntura: il punto di vista del cardiologo cinese "tradizionale". *Cuore e Salute* 1993; 11: 27-30
 - Domenichelli B, Domenichelli L. Agopuntura in cardiologia: una sintesi. *Cuore e Salute* 1993; 11: 40-44
 - Domenichelli B. Medicina tradizionale cinese e medicina occidentale: una sintesi. *Cardiologia Extraospedaliera* 1996; 2: 52-54
 - Dobrilla G. *Placebo e dintorni.* Il Pensiero Scientifico Ed., Roma 2004
 - Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-657
 - Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioid to cholecystokinin. *Progr Neurobiol* 1997; 52: 109-125
 - Benedetti F. *La realtà incantata.* Zelig Ed, Milano, 2000
 - voce 24 p. 78
 - Felzler DL. Neural influence in immune responses: underlying supposition and basic principles of neural-immune signaling. *Prog Brain Res* 2000; 122: 381-89
 - Domenichelli B. Oltre la terapia farmacologica. L'autocoscienza del paziente come obiettivo della relazione terapeutica. *Cardiology Science* 2005; 3: 165-170
 - Anderlini R. Stress e sistema immunitario. Studi su soggetti che hanno subito uno stress (lutto familiare). Modena 1994. Cit. da: Voltaggio F. *La medicina come scienza filosofica.* Laterza, Roma-Bari, 1988 p. 194
 - voce 24 p. 98
 - voce 24 p. 38
 - Kirsch I. Specifying nonspecifics psychological mechanisms of the placebo response. In: Harrington A ed.: *The placebo effect.* Cambridge. Harvard University Press 1997. P. 166-86
 - Wheatley D. Influence of doctors' and patient's attitudes in the treatment of neurotic illness. *Lancet* 1967; 2: 1133-35
 - Wied GI. Über die Bedeutung der Suggestion in der Therapie klimakterischen Auffallerscheinungen. *Artz Wchschr* 1953; 8:623-25
 - Freund J, Krupp G, Goodenough D et al. The doctor patient relationship and drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13: 172-180
 - Hashish I, Hai IK, Harvey W et al. Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect. *Pain* 1988; 33: 303-311
 - Bergman JF, Chassany O, Gandiol J et al. A randomized clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal* 1994; 29: 41-47
 - Amigo I, Cuesta V, Fernandez A et al. The effect of verbal instructions on blood pressure. *J. Hypertens* 1993; 11: 293-96
 - Shapiro AP, Mayer T, Reiser MF et al. Comparison of blood pressure response to Veriloid and to doctor. *Psychosom Med* 1954; 16: 478-88
 - Crow R, Gage H, Hampson S et al.: The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-96
 - Di Blasi Z, Hachness E, Ernst E et al. Influence of context effect on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 357: 757-62
 - Delvecchio G. La sempreverde seduzione del placebo. *Janus* 2003 n° 11: 12-19
 - Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcome: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1423-1433
 - Ong IM, de Hacs JC, Oos AM. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995; 40: 903-18
 - Balint M. *Medico, paziente e malattia.* Feltrinelli, Milano, 1970
 - Spinsanti S. *Curare con i cinque sensi.* Editoriale. L'Arco di Giano 1998, n° 17: 5-12
 - Domenichelli B. Le "parole del cuore" nella pratica di un cardiologo. *L'Arco di Giano* 1998; n° 17: 55-66
 - Domenichelli B. *L'effetto placebo in cardiologia.* *Cuore e Salute* 1988; 6: 8-17
 - Cagli V. Vizi e virtù della benevola finzione. *Janus* 2003 n° 11; 33-40
 - Domenichelli B. *Il placebo in cardiologia.* *Cardiologia Extraospedaliera* 1996; 2: 4-7
 - Domenichelli B. *Etica e psicosomatica nella relazione medico-paziente.* Antiche suggestioni, nuovi problemi. *Cardiologia Extraospedaliera* 2000; 6: 433-44
 - Garattini S. *Presentazione di: Dobrilla G. Placebo e dintorni.* Pensiero Scientifico, Roma 2004
 - Domenichelli B. *Elogio del dubbio. Il dubbio come parametro virtuoso in medicina.* *Cardiology Science* 2005; 3: 215-18