

ABSTRACT

BAGGRUND – På tværs af en lang række af medicinske fagområder vokser erkendelsen af noceboeffekten. Dette fænomen er karakteriseret ved utilstrækkelig behandlingseffekt, forværring af symptomer eller forekomst af bivirkninger som følge af patienters negative forventninger til diverse behandlinger. Indtil nu har der imidlertid ikke været særlig opmærksomhed på effekten af negative forventninger og nocebo inden for odontologien.

FORMÅL – Denne oversigtsartikel opsummerer den væsentligste viden om fænomenet nocebo især i relation til smerte og administration af lægemidler. Desuden gives et overblik over den aktuelle evidens for nocebofænomenet i odontologisk sammenhæng.

METODER – Der blev gennemført en søgning på PubMed med søgeordene “nocebo”, “placebo”, “expectations” og “dentistry”. Ud over de artikler, der blev fundet via søgningen, tilføjede forskere med særlig indsigt i placebo/nocebo eller odontologi vigtige referencer fra deres respektive fagområder.

RESULTATER – Selvom noceboeffekten er sparsomt udforsket i relation til odontologien, tyder den tilgængelige evidens på, at faktorer, som hænger sammen med noceboeffekten, spiller en rolle i tandlægepraksis.

KONKLUSION – Der er behov for yderligere udforskning af noceboeffekten inden for odontologien. På baggrund af vores almene viden om noceboeffekten kan man forvente interessante resultater i dette nye forskningsfelt.

EMNEORD Nocebo effect | dentistry | surgery, oral | pain | long term adverse effects | professional-patient relations



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

METTE SIEG
mettesieg@psy.au.dk

Hvad er noceboeffekten, og spiller den en rolle i odontologien? En narrativ oversigt

TAKESHI WATANABE*, assistant professor, tandlæge, ph.d., Department of Psychology and Behavioural Sciences, School of Business and Social Sciences, Aarhus University, Aarhus, Denmark, and Department of Preventive Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

METTE SIEG*, ph.d.-studerende, Department of Psychology and Behavioural Sciences, School of Business and Social Sciences, Aarhus University, Aarhus, Denmark

SIGRID JUHL LUNDE, postdoc, ph.d., Department of Psychology and Behavioural Sciences, School of Business and Social Sciences, Aarhus University, Aarhus, Denmark

PANKAJ TANEJA, adjunkt, ph.d., Section of Oral and Maxillofacial Surgery and Oral Pathology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark, and Scandinavian Center of Orofacial Neurosciences, Aarhus, Denmark / Malmö, Sweden

LENE BAAD-HANSEN, professor, dr.odont., ph.d., Section of Orofacial Pain and Jaw Function, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark, and Scandinavian Center of Orofacial Neurosciences, Aarhus, Denmark / Malmö, Sweden

MARIA PIGG, docent, odont.dr., Scandinavian Center of Orofacial Neurosciences, Aarhus, Denmark, and Department of Endodontics, Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden

LENE VASE, professor, ph.d., Department of Psychology and Behavioural Sciences, School of Business and Social Sciences, Aarhus University, Aarhus, Denmark

*Takeshi Watanabe and Mette Sieg should be considered joint first author.

► Artiklen er oprindeligt publiceret i Journal of Oral Rehabilitation 2022;49:586-91.

Tandlægebladet 2023;127:436-41

EN PATIENTS NEGATIVE FORVENTNINGER til en behandling kan ende med en oplevelse af suboptimal behandlingseffekt, forværring af symptomer samt bivirkninger (1). Dette fænomen, der betegnes noceboeffekten, er blevet påvist i en lang række eks-

perimentelle og kliniske situationer, så man må gå ud fra, at patienters negative forventninger har betydelige konsekvenser og derfor ikke må ignoreres (2-4). Inden for odontologien har der hidtil ikke været større opmærksomhed på betydningen af negative patientforventninger, selv om beslægtede forhold som odontofobi og angst er veldokumenterede (5). Der er mange psykologiske faktorer, der kan relateres til dårlige behandlingsresultater, fx frygt, angst, depression, afsky og manglende evne til at håndtere stress (6,7); men noceboeffekten spiller en særlig rolle, da den især er knyttet til negative forventninger i selve behandlingssituationen. Først inden for de seneste fem år er der fremkommet et mindre antal artikler, der beskæftiger sig med noceboeffektens mulige virkninger inden for odontologien (8-11). På baggrund af almen viden om fænomenet nocebo og aktuel evidens fra det odontologiske forskningsfelt vil vi i denne oversigtsartikel diskutere vigtigheden af at forbedre vores indsigt i noceboeffektens rolle i tandplejen. Først vil vi definere en række centrale begreber og give en kort oversigt over den hidtidige forskning om noceboeffekter. Dernæst gennemgår vi evidensen for noceboeffektens potentielle rolle i odontologisk sammenhæng og angiver mulige retninger for fremtidig forskning.

MATERIALE OG METODER

Der blev foretaget en søgning på PubMed med søgeordene ”nocebo”, ”placebo”, ”expectations” og ”dentistry”. TW gennemgik resultaterne af søgningen og udvalgte relevante referencer. Derefter kontrollerede forskere med særlig indsigt i henholdsvis placebo/nocebo (MS, SJL, LV) og odontologi (PT, LBH, MP) resultaterne og tilføjede vigtige referencer fra deres respektive forskningsområder. Da nocebo stadig er et forskningsområde under udvikling, og der ikke er fuld enighed om terminologien (12,13), er denne artikel udformet som en narrativ oversigt, der har til formål at give et overblik over emnet i odontologisk sammenhæng og identificere nogle af de huller, som fremtidig forskning må søge at udfylde.

HVAD ER NOCEBOEFFEKTEN?

Betegnelsen ”nocebo” blev oprindelig indført som en modsætning til betegnelsen ”placebo” (14). Hvor placeboeffekten henfører til en forbedring i symptombilledet som følge af psykosociale faktorer som fx positive forventninger (4), viser noceboeffekten sig som en forværring af den kliniske tilstand, suboptimal effekt af en behandling eller optræden af bivirkninger, formentlig som følge af negative forventninger (15). Pr. definition er nocebo- og placeboeffekter uspecifikke, dvs. at de oplevede virkninger ikke fremkaldes af lægemidler, men snarere af uspecifikke baggrundsfaktorer som fx forventninger. Der findes sandsynligvis flere forskellige noceboeffekter, ligesom der er flere forskellige placeboeffekter (16). Et vigtigt bidrag til noceboeffekten synes at være patientens negative forventninger i relation til en behandling, typisk afledt af relationen mellem patient og behandler, angst og verbalsuggestion (suggestion fremkaldt af klinikerens verbale råd og befalinger) (1). Fig. 1 giver et overblik over aktuel evidens inden for noceboområdet.

Overblik over eksisterende evidens på noceboområdet

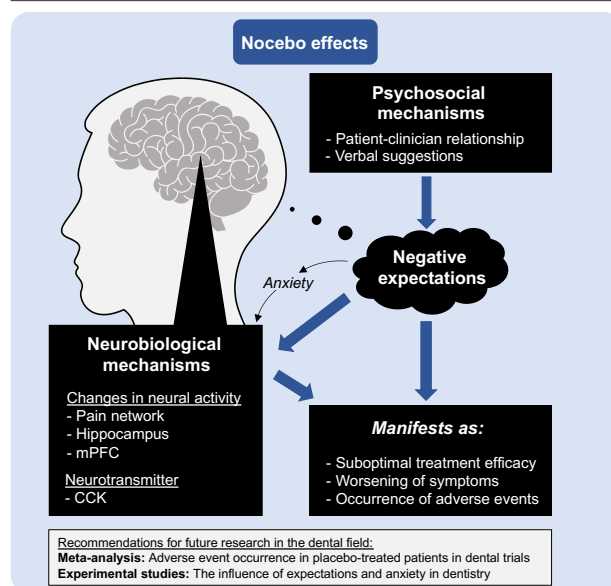


Fig. 1. Væsentlige faktorer, der bidrager til noceboeffekten, samt indsatsområder for fremtidig forskning om noceboeffekten inden for odontologien. Forkortelser: mPFC, medial præfrontal cortex; CCK, Cholecystokinin.

Fig. 1. Important factors contributing to the nocebo effect and future areas for research into the nocebo effect in dentistry. Abbreviations: mPFC, medial prefrontal cortex; CCK, Cholecystokinin.

Hvis klinikerer fremkalder negative verbalsuggestioner, fx ved at orientere om en dårlig prognose eller mulige bivirkninger, kan det give anledning til et etisk dilemma, der undertiden betegnes det informerede samtykkes noceboeffekt (17). Patienter har krav på og ønske om at blive oplyst om mulige negative konsekvenser af en behandling (princippet om autonomi) (18); men klinikerer skal også undgå at forårsage unødigt skade (primum non nocere) (19). Hvis man giver oplysning om mulige bivirkninger, forbyder man sig mod princippet om ikke at gøre skade, idet oplysningen i sig selv forøger risikoen for bivirkninger; men hvis man undlader at give oplysningen, forbyder man sig mod princippet om autonomi. Der er stadig ikke enighed om, hvordan man finder en balance mellem disse to principper; men det etiske dilemma understreger vigtigheden af at forøge vores indsigt i fænomenet nocebo.

Det gælder i forskningssammenhæng som i klinisk praksis, at nocebo er forbundet med etiske komplikationer (20). Da det kan være etisk problematisk at manipulere forventningerne med henblik på at opnå negative udfald, stammer en stor del af vores viden om nocebo indirekte fra undersøgelser af bivirkningsfrekvenser i placebo-grupperne i randomiserede kontrollerede studier (RCT). I den type studier får patienter i test- og placebo-grupper forlods den samme information om mulige bivirkninger ved den aktive behandling. Man formoder derfor, at alle bivirkninger, der opleves af patienter i placebo-gruppen, ▶

må skyldes uspecifikke forhold som fx noceboeffekten (dvs. forventninger om bivirkninger medfører bivirkninger).

Der er registreret bivirkninger hos patienter i placebobehandling i forbindelse med en række sygdomme som diverse smertetilstande, depression og hjerte-kar-sygdomme (3). Omkring 50 % af de placebobehandlede patienter oplever bivirkninger (3), hvilket tyder på, at en del af de bivirkninger, der forekommer blandt patienter i aktiv behandling, også kan skyldes noget andet end selve behandlingen. En systematisk oversigt om bivirkninger på tværs af forskellige sygdomme og behandlinger anslår, at kun 22 % af de bivirkninger, der optræder ved aktiv behandling, skyldes selve behandlingen, mens de resterende 78 % skyldes uspecifikke faktorer (21). Disse faktorer kan være psykosociale forhold, som bidrager til noceboeffekten; men de kan også skyldes forhold, der ikke er relateret til behandlingssituationen, fx sygdommens naturhistorie eller regression mod gennemsnittet (22). Uden inddragelse af grupper uden behandling som kontrol for naturhistorie og regression mod gennemsnittet kan man ikke danne sig noget skøn over den "sande" noceboeffekt. Den eksisterende evidens tyder imidlertid på, at negative forventninger kan forøge risikoen for bivirkninger i forbindelse med en lang række forskellige sygdomme og behandlinger.

Eksperimentelle studier, der direkte har undersøgt effekten af negative verbalsuggestioner på forekomst af bivirkninger, symptomforværring og manglende behandlingseffekt, synes at bekræfte de antagelser, der er gjort på baggrund af placebo-kontrollerede studier (2,23). En systematisk oversigt har påvist, at oplysning om potentielle bivirkninger i forbindelse med ordination af en række lægemidler medførte signifikant højere forekomst af bivirkninger, end hvis man undlod disse oplysninger (24).

Som eksempel på symptomforværring kan nævnes, at personer, der fik verbal oplysning om, at en bestemt inaktiv creme ville forværre en allergisk reaktion, fik signifikant flere allergiske symptomer end personer, der fik at vide, at cremen ville lindre symptomerne (25). En tilsvarende effekt af negative forventninger er påvist blandt patienter, der fik intravenøs morfin for postoperative smerter efter thoraxkirurgi. Hvis morfintilførslen blev afbrudt åbent (dvs. klinikerne meddelte patienten, at behandlingen var ophørt), blev der registreret flere smerter, end hvis tilførslen blev afbrudt i det skjulte (dvs. patienten vidste ikke, at behandlingen var ophørt) (26).

Negative verbalsuggestioner kan påvirke behandlingseffekten i negativ retning og i værste fald helt blokere for effekten af en aktiv behandling (2). Fx har man undersøgt effekten af det potente opioidanalgetikum remifentanyl på eksperimentelt påført termisk smerte hos raske forsøgspersoner i kombination med forskellige former for verbalsuggestion (2). Hvor positive suggestioner forstærkede virkningen af lægemidlet, førte negative suggestioner (antydning af, at stoffet kunne forværre smerten) til fuldstændig blokering af stoffets analgetiske virkning. Det var endda ikke blot patienternes selvrapporterede smerteangivelser, der blev påvirket af verbalsuggestionerne. Ved hjælp af magnetisk resonans kunne man samtidig påvise forøget aktivitet i hippocampus, mediale præfrontale cortex

og cerebellum samt i centrale områder i smertenetværket (fx primære somatosensoriske cortex, mediale cortex cingularis, insula og thalamus), hvilket tyder på, at komplekse mekanismer forårsager en udvanding af den analgetiske virkning (2). I forlængelse heraf foreslår en nyere oversigtsartikel, at noceboeffekter og negative verbalsuggestioner hænger sammen med ændret aktivitet i kortikale områder som præfrontale, cingulære, insulære og orbitale cortex og i subkortikale områder som hjernestammen og amygdala (27). Der er desuden indikationer på, atolecystokininantagonisten proglumid, som er kendt for at fremme placeboeffekten (28,29), kan blokere noceboeffekten ved smerte (30). Dette tyder på, at detolecystokinerge system er involveret i nocebo ved hyperalgesi (30), og hypotesen underbygges yderligere af, atolecystokinin fungerer som opioidantagonist (31-33). Der er således en voksende erkendelse af, at noceboeffekten har en psykoneurobiologisk basis.

Forholdet mellem patienten og den kliniker, der meddeler verbalsuggestionerne, har også vist sig at påvirke de kliniske resultater (34). Selvom forskningen fortrinsvis har fokuseret på de positive virkninger ved at opdyrke en god relation mellem behandler og patient, er der dog også rapporter, der tyder på, at en dårlig relation, fx hvis patienten oplever mangel på forståelse og accept fra behandlerens side, ikke alene blokerer for mulige positive effekter, men faktisk også fremkalder noceboeffekt (34).

Endvidere har en systematisk oversigt påvist, at angst, som hyppigt forekommer i behandlingssituationer og i sig selv kan føre til forringede behandlingsresultater (35,36), er relateret til noceboeffekter (37). Der er ikke enighed om, hvordan dette samspil foregår; men sandsynligvis går det begge veje. Angst kan have en modererende rolle, således at risikoen for noceboeffekt er større, hvis man er angst (37). Angst kan desuden formidle virkningen af forventninger om kommende smerte, idet forventningerne udløser angst, som derefter aktiverer de hjernecentre, der faciliterer smerteoplevelse (38-40).

Forholdet mellem patient og behandler, angst og verbalsuggestioner i forbindelse med information og behandling er uspecifikke faktorer, der forekommer i de fleste kliniske situationer, herunder også tandbehandling, og det synes derfor sandsynligt, at noceboeffekter også findes inden for odontologien. Indtil videre er der dog kun få skribenter, der har omtalt muligheden af nocebo i forbindelse med tandbehandling og gjort tandlæger opmærksomme på, at negative verbalsuggestioner og nonverbal kommunikation under behandlingen kan forværre patienternes smerteoplevelser (8-11). I det følgende afsnit gennemgår vi den aktuelle evidens for noceboeffekter inden for odontologien.

SPILLER NOCEBOEFFEKTEN EN ROLLE I ODONTOLOGIEN?

Der er hidtil ingen systematiske oversigter, der har beskæftiget sig med bivirkningsfrekvensen i placebo grupper i randomiserede kontrollerede odontologiske studier, men der er enkelte studier, der indirekte tyder på, at uspecifikke faktorer som forventninger også har betydning inden for det odontologiske område (41-44). Fx viser kliniske studier af effekt og sikkerhed

ved tandblegning med brintoverilte, at placebobehandlede patienter oplever bivirkninger som hypersensitivitet og gingival irritation (41-43), og i kliniske afprøvninger af analgetika til smertekontrol efter kirurgisk fjernelse af tredjemolarer oplever placebobehandlede patienter lægemiddelspecifikke bivirkninger som kvalme, hovedpine og svimmelhed (44), hvilket tyder på forekomst af noceboeffekter i forbindelse med kliniske odontologiske studier.

Selvom noceboeffekten endnu ikke er blevet direkte undersøgt i relation til odontologien, er der enkelte eksperimentelle placebostudier, der kunne tyde på, at fænomenet eksisterer (45,46). I et randomiseret dobbeltblindt studie fik patienter enten naloxon, som kan forværre deres smerter, eller placebo efter ekstraktion af tredjemolarer (45). 61 % af de placebobehandlede patienter rapporterede forøget smerteintensitet på linje med dem, der havde fået naloxon. Selvom studiet ikke kunne kontrollere for den postoperative smertes naturhistorie, tyder resultaterne på, at viden om en mulig smerteforværring som følge af det ordinerede lægemiddel kunne fremkalde en noceboeffekt hos en stor del af patienterne i en klinisk odontologisk sammenhæng (45).

Man har også undersøgt effekten af klinikerens forventninger til patienternes smerteoplevelse efter fjernelse af tredjemolarer (46). Patienterne blev ved randomisering inddelt i to grupper: I den første gruppe troede de klinikere, der administrerede lægemidlet, at patienterne enten fik intravenøs placebo eller naloxon, og i den anden gruppe troede klinikerne, at patienterne fik intravenøs placebo, naloxon eller fentanyl (dvs. det var kun i den anden gruppe, at klinikerne troede, patienterne havde en chance for at opnå smertelindring). Faktisk fik alle patienter i begge grupper indgivet placebo. Patienternes smerteoplevelse var signifikant værre i den første gruppe end i den anden. Dette tyder på, at klinikerens forventninger til behandlingseffekten kan påvirke patienternes oplevelse af den (46).

Endvidere er der enkelte prospektive studier, der tyder på, at patienters forventninger hænger sammen med smerteintensiteten under og efter tandbehandling. Et studie med patienter, der havde behov for akut tandbehandling, viste, at forventninger om smerte hang sammen med faktisk oplevelse af smerte under behandlingen, og begge faktorer blev påvirket af en negativ sindstilstand (47). Tilsvarende viste et studie, at patienternes forventninger om udfaldet af en forestående endodontisk behandling var relateret til udvikling af persisterende eftersmerter, uanset behandlingens sværhedsgrad. Patienter, der forventede et "meget godt" behandlingsresultat, havde signifikant mindre risiko for forekomst af persisterende smerte seks måneder senere end patienter, der kun forventede et "nogenlunde godt" eller "godt" udfald (48).

Endelig er der flere studier, der har undersøgt, hvordan angst påvirker udfaldet af tandbehandling (49-51). Resultaterne tyder på, at patienter med udtalt tandlægeskræk har kraftigere smerteoplevelser efter tandekstraktion (52,53), og der synes også at være sammenhæng mellem angst og smerte i forbindelse med implantatindsættelse (51). I betragtning af den potentielle rolle, angst spiller i forbindelse med noceboeffek-

Klinisk relevans

Den stigende evidens for noceboeffekter peger på vigtigheden af relationen og interaktionen mellem behandler og patient, og intet tyder på, at tandlæger er en undtagelse. Behandleren kan alene med sit ordvalg og sin væremåde optimere effekten af fx smertebehandling (placeboeffekt), men måske endnu vigtigere faktisk reducere effekten, helt blokere effekten eller komme til at give patienten flere bivirkninger ved behandlingen (noceboeffekter). Det understreger vigtigheden af, at behandlere inden for alle felter bliver mere opmærksomme på, at behandlingskonteksten og fx ordvalg kan påvirke og i værste tilfælde skade patienten.

ten, giver de nævnte resultater yderligere støtte for at antage, at noceboeffekt også eksisterer i tandplejen.

KONSEKVENSER OG KONKLUSIONER

Selvom noceboeffekten i odontologisk sammenhæng er sparsomt udforsket, viser den aktuelle evidens, at verbalsuggestioner (45), forholdet mellem patient og behandler (46), patientens forventninger (48,49) og angst (5) er faktorer, der sandsynligvis spiller en rolle i tandlægepraksis såvel som i andre kliniske sammenhænge (38).

Lad os se på et eksempel fra tandklinikken: *Fredag morgen. En patient sidder i tandlægestolen og venter på at få fjernet en tredjemolar. Han har tidligere haft dårlige oplevelser i forbindelse med tandekstraktioner og er derfor ængstelig for, hvad der skal ske. Patienten er nytillflyttet, og det er første gang, han møder sin nye tandlæge. Tandlægen orienterer om den forestående behandling, og på baggrund af tidligere erfaringer forbereder hun patienten på, at der kan forekomme varierende grader af smerte og ubehag efter indgrebet. Tandlægen råder patienten til at anskaffe sig rigeligt med smertestillende medicin og ikke planlægge for mange aktiviteter i weekenden.* Dette eksempel viser tydeligt, at uspecifikke, kontekstrelaterede faktorer (angst, forhold mellem patient og behandler, verbalsuggestioner og forventninger) findes i tandklinikken. Det er vigtigt at få belyst de potentielt negative virkninger af disse uspecifikke faktorer i odontologisk sammenhæng, da vi ved, at de bidrager til noceboeffekt i andre kliniske fagområder. Den generelle nocebolitteratur viser, at noceboeffekter kan mildnes, hvis man tilbageholder information om mulige risici (24), omformulerer informationen i mere positive vendinger (54), orienterer patienterne om noceboeffekten (55) eller sørger for at opbygge et tillidsfuldt forhold mellem patient og behandler (56). Med andre ord kan man optimere tandbehandlingen, hvis man lærer mere om noceboeffekter.

Det foreløbige evidensgrundlag, som vi har redegjort for i denne artikel, afdækker et behov for yderligere forskning om noceboeffekter i odontologisk sammenhæng. Systematiske undersøgelser af bivirkninger blandt placebobehandlede patienter i randomiserede odontologiske studier kan yderligere belyse noceboeffektens rolle inden for odontologien, især hvis stu- ▶

dierne inddrager en tredje gruppe helt uden behandling. Der er ligeledes behov for gode eksperimentelle studier, der undersøger, hvad negative forventninger (fx via negative verbalsuggestioner) betyder for behandlingseffekt, symptomforværring og forekomst af bivirkninger ved tandbehandling. Tandplejen er også velegnet til udforskning af sammenhængen mellem angst og noceboeffekter. På sigt vil sådanne forskningsprojekter kunne klarlægge noceboeffektens rolle inden for tandplejen og anviser veje til at mindske noceboeffekten.

Tak

Takeshi Watanabe blev understøttet af et forskningsstipendium fra Uehara Memorial Foundation og JSPS KAKENHI Grant-in-Aid for Early-Career Scientists (20K18659). De øvrige forfattere har ikke modtaget økonomisk støtte og har ikke nogen interessekonflikter i forbindelse med udgivelsen af denne artikel. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

WHAT IS THE NOCEBO EFFECT AND DOES IT APPLY TO DENTISTRY? A NARRATIVE REVIEW

BACKGROUND - Evidence for the nocebo effect, a phenomenon characterised by suboptimal treatment efficacy, worsening of symptoms, or the occurrence of adverse events caused by an individual's negative treatment expectations, is growing across a multitude of medical fields. However, little attention has been paid to patients' negative expectations and the nocebo effect within dentistry.

AIM - This review summarises essential evidence of the nocebo phenomenon especially in relation to pain and drug administration. Subsequently, an overview of the current evidence of the nocebo phenomenon in the dental field is presented.

METHODS - A PubMed search was performed using keywords related to "nocebo", "placebo", "expectations" and "dentistry". In addition to the articles selected from the search, placebo/nocebo researchers and dental researchers added important references from their respective fields.

RESULTS - Although research on the nocebo effect in dentistry is limited, available current evidence suggests that the factors, which is related to the nocebo effect are likely to play a role in dental practice.

CONCLUSION - Preliminary evidence from the review warrants further investigation into the nocebo effect in dentistry. Finally, based on the general knowledge of the nocebo effect, the review indicates fruitful arrays of research into the nocebo effect in dentistry.

LITTERATUR

- Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev* 2013;93:1207-46.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011;3:70ra14.
- Howick J, Webster R, Kirby N et al. Rapid overview of systematic reviews of nocebo effects reported by patients taking placebos in clinical trials. *Trials* 2018;19:674.
- Evers AWM, Colloca L, Bleese C et al. Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: expert consensus implications of placebo and nocebo effects for clinical practice 205. *Psychother Psychosom* 2018;87:204-10.
- Lin CS, Wu SY, Yi CA. Association between anxiety and pain in dental treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res* 2017;96:153-62.
- Bernson JM, Elfström ML, Hakeberg M. Dental coping strategies, general anxiety, and depression among adult patients with dental anxiety but with different dental-attendance patterns. *Eur J Oral Sci* 2013;121(3 Pt 2):270-6.
- Seligman LD, Hovey JD, Chacon K et al. Dental anxiety: An understudied problem in youth. *Clin Psychol Rev* 2017;55:25-40.
- Sarode SC, Sarode GS, Maniyar N et al. Nocebo and its effects in dentistry and dental research. *Oral Dis* 2020; doi: 10.1111/odi.13353.
- Eli I. Placebo/nocebo: the "biochemical" power of words and suggestions. *J Orofac Pain* 2010;24:333-4.
- Horsfall L. The Nocebo Effect. *SAAD Dig* 2016;32:55-7.
- Glick M. Placebo and its evil twin, nocebo. *J Am Dent Assoc* 2016;147:227-8.
- Faasse K, Helfer SG, Barnes K et al. Experimental assessment of nocebo effects and nocebo side effects: definitions, study design, and implications for psychiatry and beyond. *Front Psychiatry* 2019;10:396.
- Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: Controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:333-41.
- Kennedy W. The nocebo reaction. *Med World (New York)* 1961;95:203-5.
- 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;11:100.
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-90.
- Cohen S. The nocebo effect of informed consent. *Bioethics* 2014;28:147-54.
- Siegler M. The progression of medicine: From physician paternalism to patient autonomy to bureaucratic parsimony. *Arch Intern Med* 1985;145:713-5.
- Omonzejele P. Obligation of non-maleficence: moral dilemma in physician-patient relationship. *J Med Biomed Res* 2009;4. doi:10.4314/jmbr.v4i1.10664

20. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. Ethical issues surrounding the study of nocebo effects: Recommendations for deceptive research. *Br J Health Psychol* 2018;23:775-81.
21. Mahr A, Golmard C, Pham E et al. Types, frequencies, and burden of nonspecific adverse events of drugs: analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:731-41.
22. Colloca L. The placebo effect in pain therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019;59:191-211.
23. Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L et al. The magnitude of nocebo effects in pain: A meta-analysis. *Pain* 2014;155:1426-34.
24. Webster RK, Rubin GJ. Influencing side-effects to medicinal treatments: a systematic review of brief psychological interventions. *Front Psychiatry* 2019;9:775.
25. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ. Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Heal Psychol* 2017;36:1074-82.
26. Benedetti F, Maggi G, Lopiano L et al. Open versus hidden medical treatments: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment* 2003;6. doi: 10.1037/1522-3736.6.1.61A.
27. Amanzio M, Palermo S. Pain anticipation and nocebo-related responses: A descriptive mini-review of functional neuroimaging studies in normal subjects and precious hints on pain processing in the context of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol* 2019;10:969.
28. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996;64:535-43.
29. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 1995;346:1231.
30. Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C et al. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161:11-23.
31. Baber NS, Dourish CT, Hill DR. The role of CCK caerulein, and CCK antagonists in nociception. *Pain* 1989;39:307-28.
32. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C et al. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997;71:135-40.
33. Carlino E, Benedetti F. Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience* 2016;338:19-26.
34. Greville-Harris M, Dieppe P. Bad is more powerful than good: The nocebo response in medical consultations. *Am J Med* 2015;128:126-9.
35. Britteon P, Cullum N, Sutton M. Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br J Surg* 2017;104:769-76.
36. Pritchard MJ. Managing anxiety in the elective surgical patient. *Br J Nurs* 2009;18:416-19.
37. Kern A, Kramm C, Witt CM et al. The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2020;128:109866.
38. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:435-9.
39. Woo KY. Unravelling nocebo effect: The mediating effect of anxiety between anticipation and pain at wound dressing change. *J Clin Nurs* 2015;24:1975-84.
40. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. Placebo and nocebo effects: A complex interplay between psychological factors and neurochemical networks. *Am J Clin Hypn* 2015;57:267-84.
41. Yudhira R, Peumans M, Barker ML et al. Clinical trial of tooth whitening with 6% hydrogen peroxide whitening strips and two whitening dentifrices. *Am J Dent* 2007;20 (Spec No A):32A-6A.
42. Browning W, Chan D, Myers M et al. Comparison of traditional and low sensitivity whiteners. *Oper Dent* 2008;33:379-85.
43. Simon JF, Powell L, Hollis S et al. Placebo-controlled clinical trial evaluating 9.5% hydrogen peroxide high-adhesion whitening strips. *J Clin Dent* 2014;25:49-52.
44. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I et al. Analgesic efficacy of an acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination in moderate to severe postoperative dental pain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2018;40:1765-76.e5.
45. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;312:654-7.
46. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR et al. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1985;325:43.
47. Gedney JJ, Logan H. Perceived control and negative affect predict expected and experienced acute clinical pain: A structural modeling analysis. *Clin J Pain* 2007;23:35-44.
48. Nixdorf DR, Law AS, Lindquist K et al. Frequency, impact, and predictors of persistent pain after root canal treatment. *Pain* 2016;157:159-65.
49. Muglali M, Komerik N. Factors related to patients' anxiety before and after oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:870-7.
50. Hermes D, Matthes M, Saka B. Treatment anxiety in oral and maxillofacial surgery. Results of a German multi-centre trial. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:316-21.
51. Eli I, Schwartz-Arad D, Baht R et al. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:115-8.
52. McNeil DW, Helfer AJ, Weaver BD et al. Memory of pain and anxiety associated with tooth extraction. *J Dent Res* 2011;90:220-4.
53. Kyle BN, McNeil DW, Weaver B et al. Recall of dental pain and anxiety in a cohort of oral surgery patients. *J Dent Res* 2016;95:629-34.
54. Barnes K, Faasse K, Geers AL et al. Can positive framing reduce nocebo side effects? Current evidence and recommendation for future research. *Front Pharmacol* 2019;10:167.
55. Pan Y, Kinitz T, Stapic M et al. Minimizing drug adverse events by informing about the nocebo effect – an experimental study. *Front Psychiatry* 2019;10:504.
56. Jensen K, Kelley JM. The therapeutic relationship in psychological and physical treatments, and their placebo controls. *Psychol Conscious Theory Res Pract* 2016;3:132-45.