



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Influenza dell'aspettativa del paziente sull'efficacia della Terapia Manuale

Candidato:

dott. FT Cossetti Francesco

Relatore:

dott. FT, OMPT Gambugini Riccardo

INDICE

ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE	7
1.1. BACKGROUND	7
1.1.1. DEFINIZIONE	7
1.1.2. CENNI SUI PROCESSI NEUROFISIOLOGICI DELL'ASPETTATIVA	9
1.1.3. INFLUENZE SULL'ASPETTATIVA	11
1.2. RISVOLTI CLINICI: ASPETTATIVA E TERAPIA MANUALE	12
1.3. OBIETTIVO DELLA REVIEW	14
2. MATERIALI E METODI	16
2.1. INFORMAZIONI SULLA RICERCA EFFETTUATA	16
2.2. CRITERI DI ELIGIBILITÀ	17
2.3. RICERCA EFFETTUATA	18
2.4. SELEZIONE DEGLI STUDI	20
2.5. VALUTAZIONE QUALITATIVA DEGLI STUDI: <i>RISK OF BIAS TOOL</i>	21
3. RISULTATI	24
3.1. SELEZIONE DEGLI STUDI	24

3.2.	CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	26
3.3.	DETERMINAZIONE DEL <i>RISK OF BIAS</i>	28
4.	DISCUSSIONE	33
4.1.	CRITICITÀ COMUNI DEGLI STUDI INCLUSI	33
4.2.	CRITICITÀ DEI SINGOLI STUDI	35
4.3.	COMPARAZIONE DEI RISULTATI DEGLI STUDI	38
5.	CONCLUSIONI	43
5.1.	KEY POINTS	43
	BIBLIOGRAFIA	45

ABSTRACT

Background: l'aspettativa del paziente è uno degli elementi cardine dell'*Evidence Based Medicine* e concorre quindi alla determinazione della scelta terapeutica. Questo aspetto importante, in alcuni casi, viene sottovalutato e di conseguenza poco sfruttato a fini terapeutici, sfociando anche in risultati poco soddisfacenti a scapito di tecniche ben eseguite.

Objective: obiettivo della *review* è quello di identificare, tramite analisi della letteratura disponibile, le motivazioni per le quali le aspettative del paziente sono rilevanti e come queste possano influenzare, positivamente o negativamente, l'efficacia clinica dei trattamenti di terapia manuale.

Data sources: è stata effettuata una ricerca nei database PubMed, Cochrane Library e PEDro nel periodo compreso da Agosto 2016 a Aprile 2016 combinando gli elementi individuati nel *PICOS*.

Study eligibility criteria: *RCT* e *Clinical Trial* riguardanti pazienti adulti (età>18) affetti da dolore muscoloscheletrico e sottoposti a trattamenti manuali o educazionali sono stati selezionati, mentre articoli concernenti tecniche invasive, problemi di natura psicologica o articoli non scritti in lingua inglese o italiana sono stati esclusi.

Study appraisal and synthesis methods: è stato valutato il rischio di *Bias* tramite il *Risk of Bias assessment Tool* e, successivamente, è stata effettuata un'analisi qualitativa degli studi selezionati.

Results: 9 studi su 11 riportano un effetto positivo dell'aspettativa sugli *outcome*. La valutazione qualitativa degli studi documenta una presenza di *bias* notevole soprattutto nei *selection bias*, *performance bias* e *reporting bias*.

Limitations: I risultati degli studi esaminati risultano fortemente influenzati dai *bias* e dalle imprecisioni presenti all'interno dei singoli studi.

1. INTRODUZIONE

1.1. BACKGROUND

1.1.1. Definizione

Nella pratica clinica quotidiana ci si trova continuamente di fronte alla necessità di definire il piano terapeutico e le modalità di trattamento tenendo ben presente quelle che sono le aspettative del paziente. Nonostante la crescita di evidenze in letteratura a supporto del contributo dell'aspettativa sugli *outcome*, una definizione chiara e univoca di aspettativa non è ancora presente.

[1,2]

Tale definizione, tuttavia, è sicuramente dipendente dal contesto in cui viene valutata: per la psicologia si può affermare che l'interesse verta su "come le credenze degli individui e la loro valutazione sulle stesse, influenzino i loro comportamenti".

Osservando il fenomeno dal punto di vista sociologico, si può dire che l'aspettativa concorre nella determinazione della realtà, attraverso la formulazione di *network* causali: essa sembrerebbe essere il primo *step* della previsione dell'interazione sociale; ad esempio se qualcosa è creduto essere reale, allora è reale di conseguenza.

Seguendo i presupposti teorici della psicologia, la disciplina del marketing, invece, utilizza l'aspettativa per indirizzare le vendite. Questo viene realizzato comprendendo o creando attese nella clientela. Soddisfacendo queste aspettative si raggiunge nel cliente la percezione di buon servizio.

Nelle professioni mediche, l'aspettativa è molto legata all'effetto placebo e rappresenta un aspetto importante nella determinazione del grado di soddisfazione del paziente, con effetto sugli *outcome*.

[1]

Sommariamente l'aspettativa del paziente, in un *setting* di cure, può essere definita come una serie di credenze riguardo agli *outcome* clinici legati al trattamento. ^[2,3,4]

Altri studi, invece, non considerano l'aspettativa solo sotto questo aspetto, ma la definiscono anche come un livello di comunicazione degli *outcome* attesi tra paziente e terapeuta oppure come una sfaccettatura del fenomeno soddisfazione. ^[1]

Secondo il modello di *Thompson et al.*, l'aspettativa viene suddivisa in quattro sottocategorie:

- **Predicted expectations:** quello che l'individuo crede che succeda. Descritta vagamente come realistica, pratica o come *outcome* anticipato e, in questo senso, può correlare con quello che l'utente crede che succederà durante il servizio usufruito.
- **Ideal expectations:** sono desideri e speranze che fanno riferimento ad un idealistico stato di credenze che si abbinano ad una prospettiva dell'utente sulle potenzialità di un servizio. Spesso non sono ben distinte dalle *predicted expectations*.
- **Normative expectations:** rappresentano quello che dovrebbe o sarebbe opportuno che accadesse. Può essere equiparato con quello che viene detto o quello a cui il paziente viene portato a credere o, ancora, quello che il paziente deduce personalmente su cosa dovrebbe ricevere dal quel servizio di salute. È correlato con una valutazione soggettiva di cosa è "meritato" in una situazione e, in una certa misura, rappresenta anche una valutazione sociale. Più che come "indicatore prognostico" la *normative expectation* può riportare la soddisfazione del paziente.
- **Unformed expectations:** sono le aspettative che il paziente è incapace di esprimere o non vuole esprimere o semplicemente ne è ignaro.

Può essere un fenomeno temporaneo che precede l'esperienza. ^[1,2,3]

Questo modello non è, ovviamente, universalmente accettato e quindi bisogna sempre ricordare che spesso con il termine aspettativa si abbracciano tutte queste categorie e si fa riferimento ad un termine ampio. ^[2]

1.1.2. Cenni sui processi neurofisiologici dell'aspettativa

Le evidenze riguardanti l'aspettativa e, più in generale, l'effetto placebo, sono in continua evoluzione.

A riguardo, molti articoli negli ultimi anni hanno cambiato la prospettiva di osservazione di parecchi fenomeni all'interno della medicina e aumentato la comprensione di condizione complesse, multifattoriali e multimodali come il dolore.

Gli studi sull'ipoalgesia mediata dall'effetto placebo hanno evidenziato risposte associate tra cui l'attivazione del sistema oppioide, cambiamenti nei riflessi spinali e l'attivazione di specifiche aree del cervello e del midollo. ^[2]

Uno degli aspetti più interessanti è il nuovo concetto secondo il quale l'effetto placebo è generato da vie biochimiche che vengono attivate dai farmaci prescritti quotidianamente. In altre parole il corpo umano è dotato di un sistema endogeno che può essere attivato dall'induzione verbale di un'aspettativa positiva, dai rituali terapeutici, dai "segni" di guarigione o semplicemente dall'interazione sociale. ^[5] Per cui un placebo si può considerare come tutto il contesto psicosociale che circonda il paziente. ^[6]

Attualmente c'è evidenza sperimentale sul fatto che l'analgesia dovuta all'effetto placebo sia mediata da almeno due sistemi: il sistema di oppioidi endogeno e il sistema di endocannabinoidi. In aggiunta può esserci una modulazione del sistema di oppioidi endogeni grazie all'azione della colecistochinina (che ha un'azione anti-oppioide). ^[5,7,8]

In una visione nuova che integra anche gli studi che hanno indagato l'effetto placebo attraverso altre modalità, come *EEG* e *fMRI*, Büchel e coll. hanno integrato tale teoria spiegando come l'effetto placebo recluti un sistema oppioide di controllo discendente del dolore che porta ad una inibizione dei processi nocicettivi a livello del midollo spinale e quindi riduca la risposta neurale delle aree cerebrali *pain-responsive* così come l'esperienza del dolore. Nel loro lavoro spiegano come l'ipoalgesia dovuta all'effetto placebo sia il risultato tra la combinazione di meccanismi *top-down* (aspettativa e "previsione del dolore" o, in questo caso di riduzione del dolore) e segnali sensoriali *bottom-up* a più livelli della gerarchia del sistema nervoso. [8] Utilizzando la risonanza magnetica funzionale, Craggs et al., invece, hanno studiato l'attività cerebrale associata all'analgesia mediata dall'aspettativa ed hanno osservato una attività sostenuta delle regioni implicate nella modulazione del dolore come la corteccia prefrontale mediale, corteccia cingolata posteriore, lobi temporali, amigdala, cortecce paraippocampali. Inoltre è stata osservata un'attività transitoria nelle regioni implicate nelle emozioni e nel processamento delle informazioni come corteccia cingolata posteriore, precuneo (lobulo parietale superiore), parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (*rACC*), giro paraippocampale e i lobi temporali. [2] Tali dati sono stati confermati anche da Sike et al. in cui si riporta un'attività maggiore a carico di corteccia parietale inferiore, ippocampo e *rACC* durante l'esperienza del dolore nel gruppo che aveva ricevuto un'aspettativa positiva. [9] Altri studi di *fMRI* hanno evidenziato come "l'analgesia da placebo sia collegata a una riduzione di attività nelle aree cerebrali coinvolte nella percezione dolorifica, facenti parte della cosiddetta "matrice del dolore", come il talamo, l'insula, la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale dorsolaterale (*DLPFC*), la corteccia somatosensoriale primaria, il giro sopramarginale e il lobulo parietale inferiore sinistro". [6]

Infine, *Goffeaux et al.* hanno evidenziato una significativa diminuzione del riflesso da evitamento, corrispondente ad una analgesia da effetto placebo.

Questi studi dunque documentano come siano presenti dei meccanismi neurofisiologici specifici collegati all'aspettativa che agiscono sia a livello spinale che sopraspinale. ^[2]

1.1.3. Influenze sull'aspettativa

Quello che porta il paziente ad avere delle aspettative su un intervento piuttosto che su un altro è poco conosciuto. Sicuramente si può dire che le aspettative siano influenzate dalle esperienze passate con un tipo di trattamento, un determinato professionista sanitario o un particolare servizio. Le preferenze sono anche associate con la percezione della natura di alcuni trattamenti da parte del paziente ovvero quanto il trattamento percepito è simile alle aspettative del paziente. ^[4,10]

Inoltre è risaputo che lo stato di salute e le condizioni concomitanti (es. fattori psicologici) possono influenzare l'esperienza del dolore e quindi le aspettative. ^[7,11]

La dimensione aspettativa è dunque unica in ogni individuo e si sviluppa da esperienze passate personali o esperienze passate di parenti o conoscenti.

L'aspetto importante è che l'aspettativa è una variabile dinamica e può quindi essere influenzata durante l'interazione paziente – terapeuta. ^[11]

Le modalità riportate in letteratura con cui l'aspettativa viene modificata sono: suggestione verbale, condizionamento o utilizzo di immagine mentale:

- **Suggestione verbale:** riguarda le istruzioni date dal terapeuta riguardo al trattamento erogato. Per esempio dicendo che un placebo è efficace quanto un analgesico si

creano delle aspettative positive e un possibile conseguente effetto positivo.

- **Condizionamento:** comporta l'associazione tra uno stimolo neutro e uno stimolo incondizionato che scatena una determinata risposta. Ad esempio dire che un placebo è un inibitore del dolore produce un'aspettativa e una conseguente riduzione del dolore quando il paziente sta "solamente" assumendo un trattamento placebo. Il collegamento tra, ad esempio, la pillola e ciò che si trova al suo interno, fa sì che anche una pillola placebo dia la risposta della pillola che realmente contiene il principio attivo.
- **Immagine mentale:** la rappresentazione mentale di un evento futuro o di un *outcome* desiderato comporta la generazione di una rappresentazione cognitiva multisensoriale e spesso genera delle suggestioni implicite.

Queste modificazioni dell'aspettativa agiscono a vari livelli e danno risposte diverse a seconda del target della "manipolazione dell'aspettativa" a cui si vuole mirare (es. analgesia, iperalgesia, reazioni allergiche). ^[7,12]

Inoltre l'azione sull'aspettativa sembra determinare la potenza della risposta. ^[7]

1.2. RISVOLTI CLINICI: ASPETTATIVA E TERAPIA MANUALE

Le aspettative del paziente sono uno dei pilastri *dell'Evidence Based Medicine* insieme alla miglior evidenza scientifica disponibile e al giudizio del clinico. ^[11,13]

In fase di formulazione del programma terapeutico e dell'intervento diventa quindi fondamentale prendere in considerazione aspirazione e desideri del paziente al fine di includerli nel processo decisionale. ^[14]

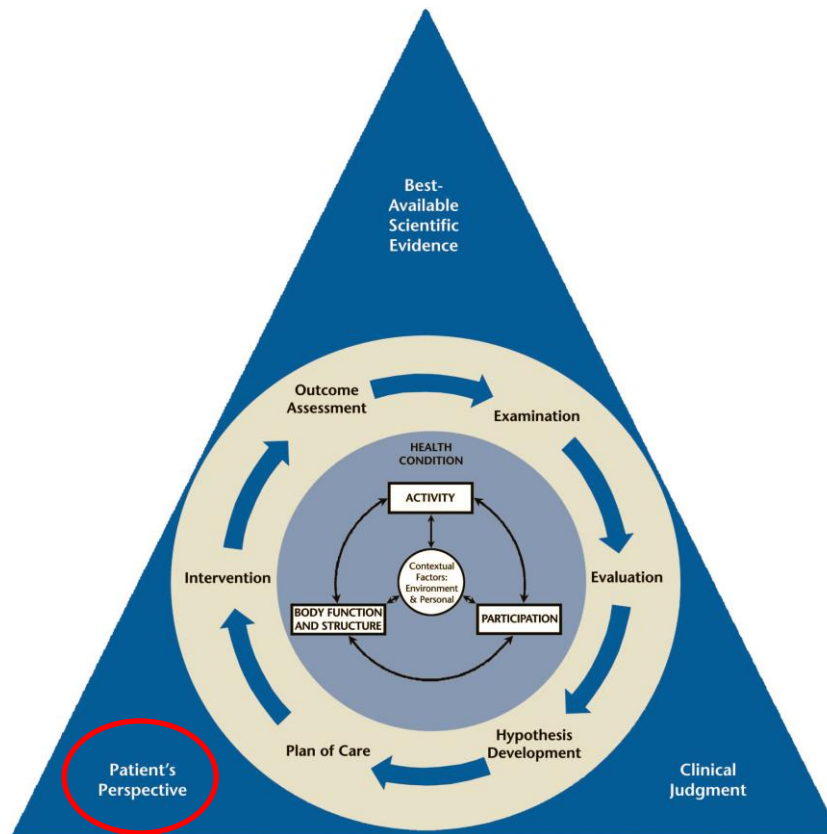


Fig. 1: Modello integrato del ragionamento clinico del fisioterapista con integrato il modello ICF.^[13]

Tutto ciò non è solamente buona norma dal punto di vista sociale, ma riveste anche un ruolo importante in quanto nella letteratura scientifica odierna viene dato molto peso all'influenza dell'aspettativa sugli *outcome* dell'intervento terapeutico [4,11,15,16,17,18,19,20,21,22]

Sicuramente si può affermare come l'aspettativa rientri all'interno di una dimensione maggiore, ovvero la relazione paziente – terapeuta e, come riportato sopra, tale relazione determini l'effetto placebo.^[6] All'interno di questa dimensione si intrecciano variabili di varia natura: sociologiche, biomediche, comportamentali, psicosociali che concorrono tutte al risultato finale.

Infatti, come riportato da *Haas et al.*, gli effetti terapeutici delle cure in generale sono complessi e non limitati a conseguenze di specifici interventi.^[20,23]

Secondo quest'ottica, ecco quindi che l'aspettativa può essere un contributo nell'effetto del trattamento come anche l'entusiasmo espresso dal terapeuta durante la prima visita. ^[20]

Realisticamente i meccanismi attraverso i quali i trattamenti fisioterapici influenzano il dolore muscolo scheletrico sono vari e sicuramente dipendenti dalla relazione tra terapeuta, paziente e ambiente.

In linea generale si può dire che l'azione sull'aspettativa, permette di agire sia su aspetti del paziente stesso (ansia, paura, ecc.), sia agire sul contesto che lo circonda o, ancora, su ciò che sperimenta. Ad esempio alcuni effetti possono essere l'aumento dell'aderenza ad un programma terapeutico grazie all'aumento della motivazione, il focus del paziente su un determinato aspetto del suo problema o in altra maniera lo spostamento dell'attenzione del paziente da un aspetto ad un altro della sua condizione. ^[2]

Quello che rimane ancora irrisolto è se i pazienti possano avere preferenze su due tecniche il cui costrutto è simile come, ad esempio, due tipi di manipolazione o di esercizio. ^[4]

1.3. OBIETTIVO DELLA REVIEW

Obiettivo della *review* è quello di identificare, tramite analisi della letteratura disponibile, le motivazioni per le quali le aspettative del paziente sono rilevanti e come queste influenzino, positivamente o negativamente, l'efficacia clinica dei trattamenti di terapia manuale.

2. MATERIALI E METODI

2.1. INFORMAZIONI SULLA RICERCA EFFETTUATA

La ricerca del materiale bibliografico è stata effettuata sulle banche dati *Medline*, *Cochrane Library* e *PEDro* nel periodo compreso tra Dicembre 2016 e Aprile 2017.

La stringa di ricerca utilizzata è stata generata seguendo i criteri del *CONSORT* grazie alla *PICO worksheet and search strategy*: è stato scelto di indagare la possibile relazione tra gli *outcome* clinici e l'aspettativa del paziente e come un'eventuale condizionamento di quest'ultima potesse determinare una variazione nella risposta alla terapia manuale. Le variabili prese in considerazione sono state quindi aspettativa semplice o manipolazione della stessa tramite tre tipologie di condizionamento: *conditioning*, *verbal suggestion* e *imagery*. Come controllo si è scelto di considerare un gruppo senza condizionamento o con aspettativa neutra.

Le parole chiave che hanno portato alla generazione della stringa sono state:

- *Conditioning, verbal suggestion, imagery*
- *Patient expectation*
- *Pain relief*
- *Pain modulation*
- *Manual Therapy*

È stato verificato su ogni banca dati il significato riportato della parola chiave e l'eventuale presenza di sinonimi è stata aggiunta all'interno di ogni stringa, specifica per ogni banca dati.

La combinazione delle parole chiave è riportata in tabella 1.

Parole chiave		
Placebo effect	AND	Pain
OR		OR
Conditioning(psychology)		Musculoskeletal manipulation
OR		OR
Conditioning, classical		Manual therapy
OR		OR
Imagery(psychotherapy)		Manipulations
OR		OR
Placebo analgesia		Spinal manipulation
OR		OR
Verbal suggestion		Thrust
OR		OR
Expectation		HVLA thrust

Tabella 1: Combinazione delle parole chiave sul motore di ricerca *PubMed*.

2.2. CRITERI DI ELIGIBILITÀ

Per l'eligibilità degli studi alla revisione sono stati determinati i criteri di inclusione. In particolare sono stati esaminati articoli che presentassero un campione di età maggiore di 18 anni, scritti in lingua inglese, che riportassero condizioni dolorose somatiche trattate con intervento manuale, che presentassero un eventuale condizionamento dell'aspettativa del paziente attraverso tre modalità: condizionamento "classico", condizionamento verbale o immagine motoria.

Per contro sono stati esclusi gli studi che non presentassero nel disegno di studio la presenza di un gruppo di controllo (interno o esterno al gruppo sperimentale) o la randomizzazione dei soggetti, che includessero soggetti con disturbi mentali o studi in cui il trattamento erogato fosse invasivo (es. *dry needling*). Tale distinzione ha permesso di incentrare maggiormente la letteratura disponibile sull'effetto dell'aspettativa e/o del condizionamento

della stessa solamente sulla terapia manuale, data la presenza importante di articoli riguardanti terapie invasive. L'assenza di gruppo controllo e la randomizzazione sono stati scelti come parametri di esclusione al fine di garantire uno standard metodologico degli studi presi in considerazione.

2.3. RICERCA EFFETTUATA

I. Medline

La stringa utilizzata per la ricerca sulla banca dati di *Medline* è la seguente:

```
("placebo effect"[mesh] OR "conditioning(psychology)"[mesh:noexp] OR "conditioning, classical"[mesh] OR "imagery(psychotherapy)"[mesh] OR "placebo effect"[tiab] OR "placebo analgesia"[tiab] OR conditioning[tiab] OR "verbal suggestion"[tiab] OR imagery[tiab] OR expectation[ti]) AND ("pain"[mh:noexp] OR "musculoskeletal manipulations"[mesh] OR "manual therapy"[tiab] OR manipulations[tiab] OR "spinal manipulation"[All Fields] OR "Thrust"[tiab] OR "HVLA thrust"[tiab])) AND (clinical trial[ptyp] OR controlled clinical trial[ptyp] OR "randomized control trial"[tiab] OR "randomized study"[tiab] OR "randomized controlled trial"[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomized trial"[All Fields] OR "randomized experiment"[tiab]) NOT ("animals"[Mesh] NOT "humans"[Mesh]) AND "humans"[MeSH Terms]
```

È stato scelto di effettuare una restrizione di campo (es. *mesh:noexp*) dopo aver verificato il significato dato al termine specifico (es. *conditioning(psychology)*). Tale operazione ha permesso di appurare sulla banca dati *mesh terms* che la ricerca fosse mirata alle parole chiave indicate nel PICO. Oltre ciò è stata inserita una limitazione ulteriore con l'operatore booleano NOT per escludere dalla ricerca gli articoli che avessero come soggetto dell'analisi gli animali. La ricerca è stata ulteriormente affinata aggiungendo le restrizioni sulla tipologia di studio affinché venissero inclusi solo *RCT* o analisi secondarie di *RCT*.

II. Cochrane Library

La ricerca effettuata sul database *Cochrane Library* è presentata in tabella 2:

1	Mesh descriptor: [Conditioning (Psychology)]
2	("placebo effect*" or "placebo analgesia" or conditioning or "verbal suggestion*" or imagery or expectation*):ti,kw,ab
3	Mesh descriptor: [Pain]
4	("manual therapy" or manipulation* or "spinal manipulation*" or thrust or "HVLA thrust"):ti,kw,ab
5	Mesh descriptor: [placebo effect]
6	Mesh descriptor: [Imagery (psychotherapy)]
7	Mesh descriptor: [Musculoskeletal manipulations]
8	Mesh descriptor: [conditioning ,classical]
9	(#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #8) AND (#3 OR #4 OR #7)
10	(#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #8) AND (#3 OR #4 OR #7) in Trials

Tabella 2: Creazione della stringa di ricerca sul motore di ricerca Cochrane.

Tramite il *Mesh descriptor*, anche in questo caso, sono stati verificati gli eventuali vincoli da aggiungere alla stringa di ricerca. Ogni parola chiave è stata controllata al fine di assicurarsi che il significato fosse quello desiderato. Nella stringa finale è stato aggiunto il vincolo sulla tipologia di studio spuntando la scelta "*Trials*".

III. PEDro

La ricerca sul database PEDro è stata effettuata tramite quattro stringhe al fine di completare le combinazioni tra le parole chiave. Le stringhe sono di seguito riportate in tabella:

1	Expectation and manual therapy
2	Imagery and manual therapy
3	Verbal suggestion and manual therapy
4	Conditioning and manual therapy

Tabella 3: stringhe di ricerca sul motore di ricerca PEDro.

In questo caso non sono stati aggiunti filtri o limitazioni all'interno delle quattro stringhe di ricerca. Ciò dovuto alla architettura stessa della banca dati PEDro.

2.4. SELEZIONE DEGLI STUDI

La selezione degli articoli è stata effettuata da un unico revisore

La prima fase di *screening* è avvenuta attraverso selezione da titolo: i criteri presi in considerazione sono stati la presenza di informazioni su un trattamento manuale o un qualsiasi tipo di misura dell'aspettativa del paziente e l'assenza dei criteri di esclusione citati in precedenza.

La seconda fase di *screening* è stata effettuata tramite lettura dell'*abstract*. In questo caso si è fatto riferimento ai criteri di inclusione/esclusione al fine di reperire i *paper* che rispondevano al quesito clinico.

La terza fase di *screening* è stata mirata alla individuazione e lettura dei *full-text*.

Durante le prime due fasi di *screening*, in caso di dubbio, gli articoli sono stati selezionati ed esaminati nella fase successiva al fine di fugare ogni dubbio ed evitare l'esclusione di articoli potenzialmente elegibili.

2.5. VALUTAZIONE QUALITATIVA DEGLI STUDI: *Risk of Bias Tool*

Al fine di valutare il rischio di *bias* all'interno degli studi inclusi nella selezione, si è deciso di utilizzare il *Cochrane Risk of Bias Tool*.

Per le modalità di giudizio è stato fatto riferimento al *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0.* ^[24], in particolare al capitolo 8 in cui, per ogni singolo item valutativo, vengono esemplificati le modalità di giudizio di *High*, *Low* o *Unknown risk of bias*. I campi che sono stati sottoposti a giudizio sono stati i seguenti:

- Selezione del campione, divisa in generazione della sequenza di randomizzazione (*sequence generation*) e occultamento del metodo di implementazione del campione (*allocation concealment*). La valutazione dei due item ha portato al giudizio su un possibile ***selection bias***.
- Differenze tra i due gruppi nel trattamento erogato o nell'esposizione ai fattori. Questo item ha evidenziato eventuali ***bias di performance***.
- Differenze sistematiche tra i due gruppi per quanto concerne la determinazione degli *outcome* (***detection bias***).
- ***Attrition bias***: verificando le *exclusions*, ovvero motivazioni per cui i partecipanti vengono esclusi dall'analisi e *attrition*, ovvero quelle situazioni in cui i dati relativi agli *outcome* non sono disponibili.
- ***Reporting bias***: eventuali differenze tra *outcome* riportati e *outcome* non riportati.

Presente nel *Risk of Bias tool (RoB)* anche la categoria ***other bias*** che però in questo caso non è stata riscontrata negli articoli esaminati.

Il giudizio è stato effettuato riportando in una tabella sinottica le parole testuali individuate nel corpo dell'articolo per ogni item e confrontandole con le direttive presenti nel *Handbook*. Nella valutazione qualitativa sono state esaminate anche le analisi

secondarie di *RCT* secondo il seguente iter: all'interno del corpo dell'articolo sono state ricercate le informazioni necessarie alla determinazione di alto, basso o sconosciuto rischio di *bias*. Nel caso in cui non fosse stato possibile giudicare il rischio di *bias* per mancanza di informazioni, è stata effettuata un'analisi del *RCT* originale [\[25,26\]](#) al fine di completare la valutazione. Il mancato ritrovamento delle specificazioni dei vari *item* ha condotto alla determinazione di *unknown risk of bias*.

Il giudizio complessivo è stato sintetizzato in due grafici:

- 1) RoB graph
- 2) RoB summary

Nel *RoB graph* sono state sintetizzate in grafico le proporzioni dei giudizi determinati in ogni studio per presentare una visione globale degli studi analizzati; di contro nel *RoB summary* sono presentati in tabella tutti i giudizi *item* per *item*.

La creazione dei grafici è stata effettuata utilizzando il programma *RevMan* versione 5.3.

3. RISULTATI

3.1. SELEZIONE DEGLI STUDI

La ricerca sulle banche dati ha prodotto un numero complessivo di 966 articoli. A questi sono stati aggiunti due articoli reperiti dalle bibliografie di articoli presenti nella ricerca. Dopo aver confrontato i risultati, sono stati eliminati gli articoli presenti in duplice copia raggiungendone così il numero di 680.

Al termine delle prime due fasi di *screening* (lettura titolo e lettura *abstract*) sono stati esclusi 664 articoli in quanto non rispondevano ai criteri di selezione descritti nel capitolo precedente.

Si è giunti così alla scelta di 16 articoli per la terza fase di screening: lettura *full-text*. Dopo lettura del testo sono stati esclusi tre articoli: il primo è stato escluso in quanto il trattamento era basato solamente su esercizi e non su terapia manuale. Il secondo articolo è stato escluso in quanto presentava da titolo l'utilizzo di dispositivi di pressione sui punti di agopuntura. Tuttavia dalla lettura del testo non si è riusciti a confermare o meno se la dicitura riportata (*press needle*) fosse esemplificativa di un dispositivo invasivo. Pertanto è stata eseguita una ricerca del modello citato all'interno del testo sul motore di ricerca *Google* e anche in questo caso non è stata trovata una risposta certa della natura del dispositivo. Non riuscendo a determinare di che tipo di intervento si trattasse, si è deciso di escludere l'articolo.

Il terzo articolo è stato escluso in quanto non era presente una misura diretta dell'aspettativa del paziente.

Altri due articoli sono stati eliminati dall'analisi qualitativa per l'assenza di misura dell'aspettativa, ma comunque mantenuti in bibliografia, in quanto *RCT* da cui sono state tratte due analisi secondarie incluse in revisione.

Al termine della fase di selezione si è giunti all'identificazione di 11 articoli da sottoporre ad analisi qualitativa.

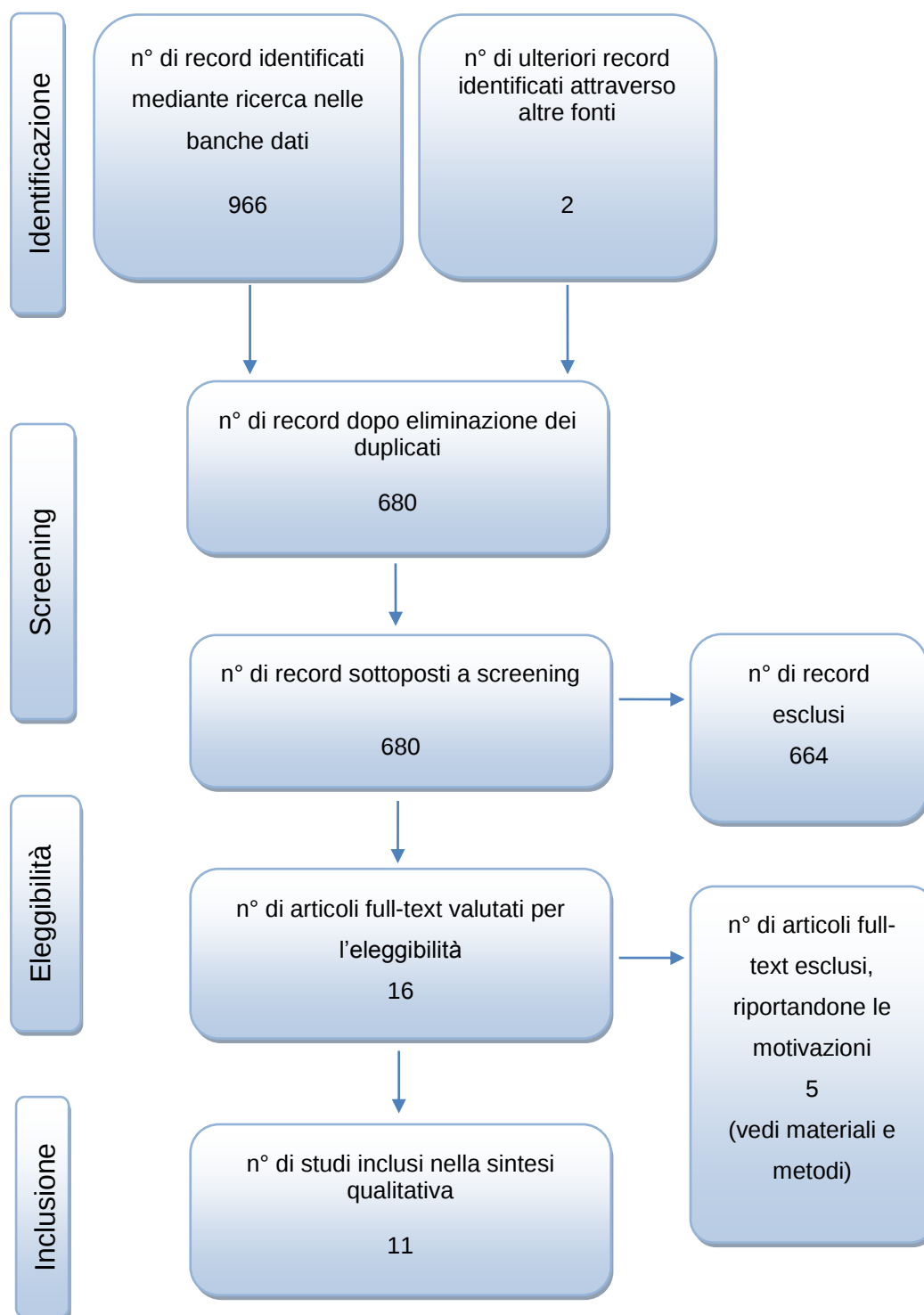


Fig. 2: Flowchart del processo identificazione degli studi.

3.2. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Le caratteristiche degli studi inclusi nell'analisi qualitativa sono riportati in tabella 4.

Studio	Campione		Intervento		Outcome		
Autore	n	Popolazione	Tipo	Gruppo Controllo	Misura aspettativa	Tipo	Effetto aspettativa su TM
Donaldson et al. 2013	149	Pz con LBP	1) Thrust 2) non Thrust	Interno al campione sperimentale	Richiesta verbale: preferenza di una o l'altra tecnica	ODI, NPRS, FABQ, care intensity, guarigione percepita	Effetto solo su FABQ e day of care (care intensity)
Bialosky et al. 2008	60	Soggetti sani	Thrust dopo condizionamento verbale	Interno al campione sperimentale	Questionario: NRS (per l'aspettativa della quantità di dolore percepita all'intervento)	Quantitative sensory testing, NPRS	Aumento dolore percepito nel gruppo aspettativa negativa
Bialosky et al. 2009	40	Donne con CT syndrome	1) Specific NDT 2) sham NDT	Interno al campione sperimentale	Questionario: Patient-centered outcome questionnaire (PCOQ)	NRS, DASH, PCOQ (expectation), Termal pain, pressure pain, grip strenght, sensibilità, conduzione nervosa Mediano (status neurologico)	No differenze negli outcome tra i due gruppi. Solo la sommazione temporale risulta < nel gruppo specific NDT
Riley et al. 2015 (sec. AN)	88	Pz con non specific shoulder pain	1) Thrust 2) non Thrust condizionamento tramite messaggio positivo o negativo	Interno al campione sperimentale	Scala valutativa per risposta a domanda verbale: 5 point Likart scale	SPADI, NPRS	No differenze statisticamente significative in NPRS e SPADI
Chaibi et al. 2016	104	Pz con emicrania	1) Thrust 2) sham Thrust	Soggetti che proseguono la terapia farmacologica abituale	Questionario con scala numerica 0-10	giorni di emicrania al mese, durata, intensità, consumo di farmaci, Headache index	Differenze statisticamente significative tra i gruppi sperimentali e il controllo, ma non tra i due gruppi sperimentali

Haas et al. 2014	400	Pz con chronic LBP	1) Thrust 2) Massaggio lieve	Interno al campione sperimentale	Scala di valutazione: Interstudy's Low Back Pain Type Specification instrument	Dolore (Modified Von Korff pain scale of Underwood et al.), aspettativa, DPE (5-point likert scale)	L'aspettativa positiva è legata ad un miglior relazione medico-pz e a minor dolore a 12 settimane di follow-up
Haas et al. 2010	80	Pz con cefalea cervicogenica cronica	1) Due gruppi di manipolazione 2) due gruppi di massaggio lieve	Interno al campione sperimentale	Scala valutativa: Interstudy's Low Back Pain Type Specification Instrument (6 point Likert scale)	CGH pin intensity: Modified Von Korff pain scale of Underwood et al., expectation, PPE (5-point Likert scale)	L'aspettativa ha un piccolo effetto sul miglioramento del sintomo alla seduta successiva
Bishop et al. 2011	112	Pz con LBP	1) Thrust 2) non Thrust	Interno al campione sperimentale	Scala valutativa per risposta a domanda verbale: 5 point Likert scale	Aspettativa, aspettativa su vari trattamenti per il LBP, raggiungimento dell'aspettativa (tutte con 5-point Likert scale)	Relazione non statisticamente significativa
Riley et al. 2015	97	Pz con shoulder pain	1) Thrust 2) sham Thrust	Interno al campione sperimentale	No misura diretta, ma effetto del condizionamento dato dal messaggio verbale	SPADI, NPRS	Effetto statisticamente (ma non clinicamente) significativo solo su durata del sintomo per la SPADI
Michener et al. 2013	69	Pz con shoulder pain	1) Thrust 2) sham Thrust 3) Ultrasuono sham	Interno al campione sperimentale	Richiesta verbale	Effetto percepito, credibilità, AROM flessione e intrarotazione (con inclinometro)	Differenze statisticamente significative nell'AROM in flessione,
Bishop et al. 2013	140	Pz con neck pain	1) Thrust + esercizi 2) Esercizi	Interno al campione sperimentale	Questionario	Aspettativa, NDI, GROC (global rating of change scale) per determinare il grado di successo percepito dal pz	Effetto positivo su NDI e GROC

Tabella 4: Riassunto degli studi inclusi nella revisione.

Gli studi presi in esame sono stati effettuati tra il 2008 e il 2016.

Tutti gli studi prendono in considerazione pazienti con diverse problematiche muscoloscheletriche tra cui *LBP* e *shoulder pain* in misura maggiore; gli studi di *Bialosky et al. del 2008* e *Michener et al. 2013* presentano un campione di soggetti sani. Il tipo di intervento erogato chiaramente è dipendente dalla condizione presa in esame, ma in maggior misura si tratta di un trattamento di tipo manipolativo in 10/11 con un solo studio che esamina l'effetto dell'aspettativa su mobilitazione del sistema nervoso (*Bialosky et al. 2009*).

Dal punto di vista del tipo di condizionamento effettuato per modificare l'aspettativa del paziente, tutti gli studi utilizzano un intervento di tipo verbale eventualmente rinforzato con video esplicativi delle manovre effettuate.

Le scale utilizzate per la misura dell'aspettativa sono molto eterogenee: si va da questionari più "specifici", a scale simil VAS, a semplice richiesta verbale.

Infine il gruppo controllo risulta essere per la quasi totalità degli studi un gruppo controllo interno, con comparazione degli *item* tra due tipi di trattamento o tra trattamento e "placebo"; solamente nello studio di *Chaibi et al. 2016* è presente il gruppo controllo esterno che continua con l'assunzione della terapia farmacologica abituale, senza quindi interventi attivi.

3.3. DETERMINAZIONE DEL *Risk of Bias*

Le figure n 3 e n 4 mostrano il rischio di *bias* all'interno degli studi.

Riguardo alla randomizzazione della sequenza di generazione dei gruppi dello studio più del 50% degli studi riportano una adeguata generazione della sequenza, circa il 30% non fornisce adeguate informazioni per il giudizio e circa il 10% non risulta aver svolto una randomizzazione adeguata.

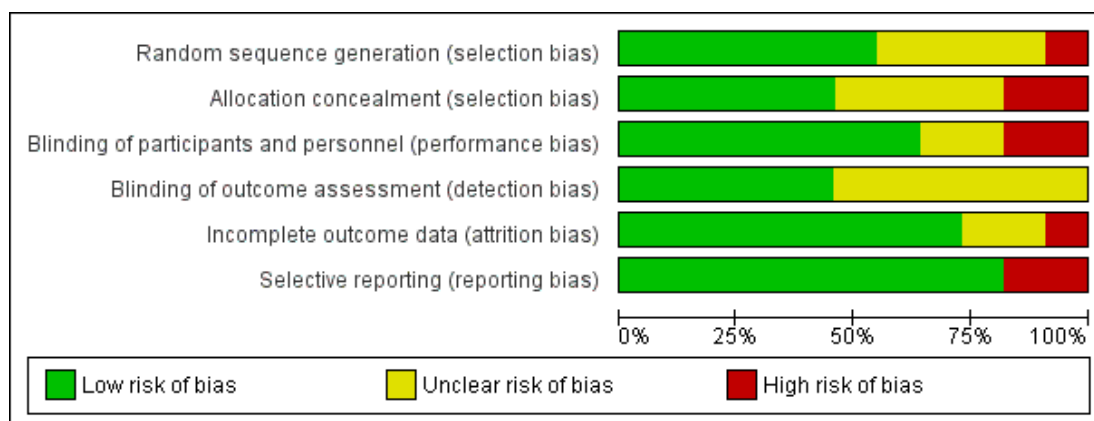


Fig 3: Risk of Bias graph.

Per quanto riguarda l'*allocation concealment*, ovvero l'occultamento della lista generata dalla randomizzazione, si osserva circa un 20% di studi ad alto rischio. I due studi in cui è stato determinato un *high risk of bias* presentano una progressione dell'assegnazione attraverso numeri pari e dispari o con un assegnazione sequenziale (*rispettivamente Donaldson et al. 2013 e Michener et al. 2013*). Meno del 50% degli studi riporta informazioni utili alla determinazione dell'*allocation concealment*.

Nel caso dell'item *blinding of participant and personnel* circa il 20% degli studi esaminati riporta di non aver effettuato un cieco in particolar modo dei pazienti dello studio (*Donaldson et al. 2013, Haas et al. 2010*), mentre circa il 65% riporta un cieco del campione.

Il cieco dell'operatore che ha effettuato la rilevazione delle misure di *outcome* in più del 50% degli studi non viene riportato o viene riportato ma le informazioni sono insufficienti alla determinazione del rischio di *bias*.

Per quanto riguarda l'*attrition bias* si è deciso di giudicare un solo studio con *high risk*, ovvero *Bishop et al. 2013* in quanto viene riportata la misura dei pazienti che hanno abbandonato lo studio, ma non vengono fornite informazioni riguardo alle motivazioni dei *drop out*. Il 75% degli studi analizzati è stato giudicato come *low risk* per l'*attrition bias*. Infine il *reporting bias*: due studi sono stati

valutati ad alto rischio, rispettivamente *Riley et al. 2015 (RCT)* e *Riley et al. 2015 (planned secondary analysis of RCT)*.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A. Chaibi (2016)	+	+	+	?	+	+
J.E. Bialosky (2008)	?	?	+	?	+	+
J.E. Bialosky (2009)	+	+	+	+	+	+
L.A. Michener (2013)	-	-	+	+	+	+
M.D. Bishop (2011)	?	?	?	?	?	+
M.D. Bishop (2013)	+	+	?	+	-	+
M. Donaldson (2013)	+	-	-	?	+	+
M. Haas (2010)	?	+	-	?	?	+
M. Haas (2014)	?	+	+	?	+	+
S.P. Riley (2015)	+	?	+	+	+	-
S.P. Riley (2015) R	+	?	+	+	+	-

Fig. 4: Risk of Bias summary.

Nel primo studio citato, compaiono in forma testuale le significatività statistiche prive tuttavia di valore numerico; tale dato non viene riportato in tabella.

Nel secondo studio citato è presente un'incongruenza tra obiettivo dichiarato e *outcome* riportato; cito testualmente l'obiettivo numero 3:

"We tested for difference in treatment outcome based on patients expectations independent of messaging".

Nei risultati riguardanti l'obiettivo numero 3 viene tuttavia focalizzata l'attenzione sulla percentuale del numero di pazienti che hanno cambiato l'aspettativa, piuttosto che l'effetto dell'aspettativa sugli *outcome* come dichiarato:

Table 3 addresses objective 3 by demonstrating differences in treatment outcomes based on patient expectations independent of messaging by examining the subjects' intervention expectations prior to and immediately following the instructional set and viewing the video of the assigned intervention independent of message received. Overall there was a 17% decrease in the number of subjects that reported "Don't Know"; a 1% increase in the number of subjects that reported "Disagree"; and a 16% increase in those subjects that responded "Agree" following the instructional set independent of the message that was provided. Only 1 of the subjects that reported "Don't Know" initially changed to "Disagree" following the instructional set while 14 (16%) went from "Don't Know" to "Agree". This change from "Don't Know" to "Agree" was statistically significant ($p = 0.002$).

Pertanto in entrambi gli studi è presente una scarsa trasparenza nella stesura dei risultati e si è quindi deciso di valutare l'*item* come *high risk of bias*.

4. DISCUSSIONE

Dall'analisi degli studi è emerso come in 9 studi su 11 l'effetto riportato sia positivo con un'influenza dunque dell'aspettativa sulla terapia manuale.

Tale risultato va sicuramente contestualizzato e analizzato secondo le recenti evidenze. Le imprecisioni presenti all'intero degli studi contribuiscono al risultato finale ed è pertanto doveroso analizzarle al fine di una visione omnicomprensiva più ponderata.

4.1. CRITICITÀ COMUNI DEGLI STUDI INCLUSI

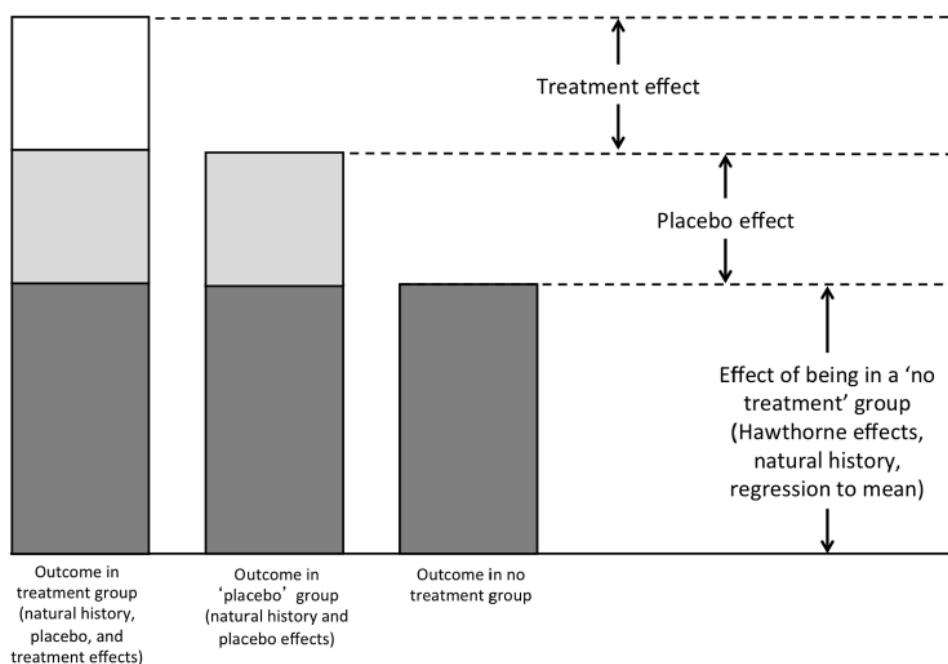


Fig. 5: Outcome di gruppi sperimentali e controllo.^[30]

La prima grossa imprecisione è presente in tutti gli studi presi in esame fatta eccezione per lo studio di *Chaibi et al.*: i gruppi confrontati nei diversi *RCT* e analisi secondarie prevedono due tipi di campioni, ovvero trattamento attivo e placebo con la presenza o meno di misure di aspettativa o condizionamento della stessa. Tuttavia, sia nel caso in cui il risultato complessivo è a favore dell'effetto dell'aspettativa sugli outcome sia quando è a sfavore,

questo risulta impreciso, in quanto lo stesso gruppo placebo dovrebbe essere trattato come un gruppo sperimentale e non di controllo.

Come riportato da *Howick et al.* il gruppo denominato “placebo” porta a dei risultati che sono frutto sia del contributo dei fattori responsabili dell’effetto placebo (contestuali, rituali, ecc), ma anche di altri fattori (es. effetto *Hawthorne*, regressione verso la media, storia naturale). [\[5,27,28,29\]](#)

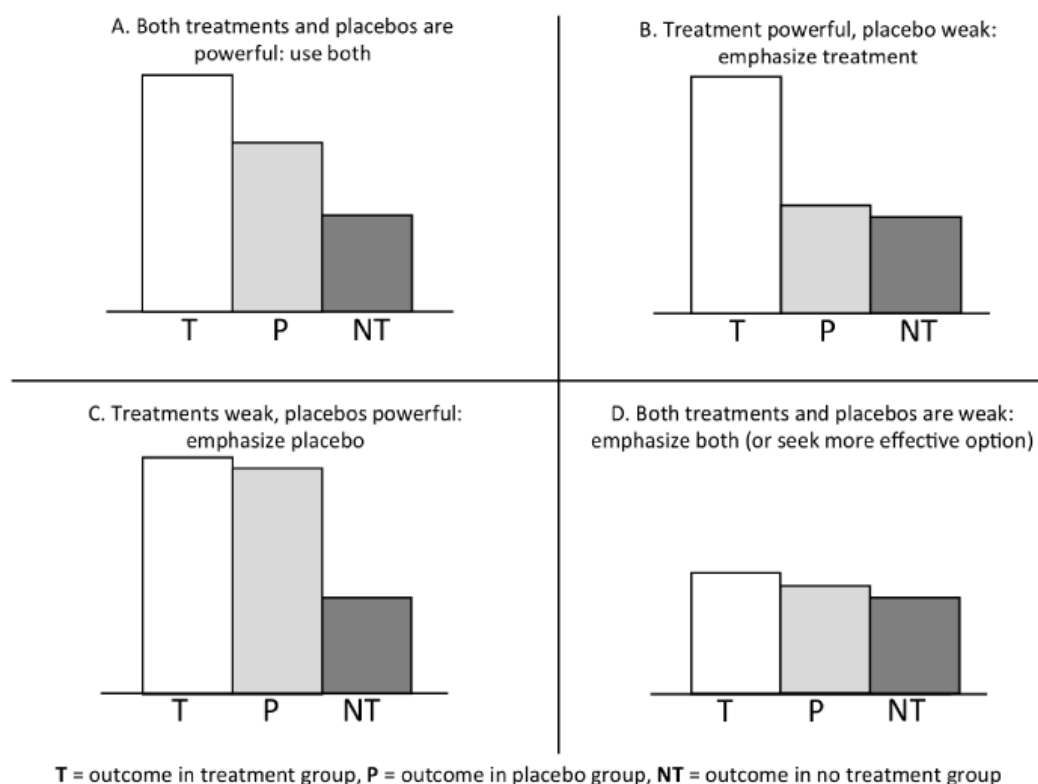


Fig 6: Confronto tra *outcome* di gruppi sperimentali e controllo. [\[30\]](#)

Pertanto il semplice confronto tra i gruppi porta a degli scenari che possono essere fallaci mancando del confronto con un gruppo che non svolge terapie. A tal proposito, partendo dalla figura 6 si può vedere come sia in C che in D la differenza tra T e P sia minima, denotando quindi una efficacia del placebo; nonostante ciò, se rapportata al gruppo NT, tale differenza può essere effettivamente indice dell’efficacia dell’aspettativa rispetto al trattamento attivo

(caso C) oppure semplicemente può essere imputabile p.e. all'evoluzione naturale della patologia (caso D). ^[30]

Un altro aspetto importante da puntualizzare è quello legato alle modalità di raccolta dei dati sull'aspettativa. Come già spiegato nell'introduzione, l'aspettativa è una dimensione complessa, ancora non ben definita e facente parte di una serie di variabili che spesso si intersecano (vedasi la relazione paziente-terapista). Essendoci poca specificità in questo senso, le scale utilizzate per registrare l'aspettativa dei pazienti sono eterogenee.

Perciò l'unica comparazione possibile tra studi che hanno effettuato misure con strumenti diversi e quella di tipo qualitativo. ^[2]

Infine, considerata la tipologia di studi, nella revisione sono stati inseriti tre analisi secondarie (*Bishop et al. 2011, Donaldson et al. 2013, Riley et al. 2015*) in cui l'effetto dell'aspettativa è stato calcolato partendo da un campione già costituito nello studio precedente. Questo rappresenta un limite in quanto il calcolo della grandezza campionaria era basato sugli item dell'*RCT* "originale". Per tali motivazioni i risultati di tali studi vanno comunque presi in esame tenendo presente questa variabile metodologica.

4.2. CRITICITÀ DEI SINGOLI STUDI

- *Problematiche di carattere generale*

Entrambi gli studi di *Riley et al.* presentano grossi limiti: nell'analisi secondaria manca una coerenza tra gli obiettivi dichiarati e quelli riportati, come spiegato nel precedente capitolo. Nell'*RCT*, invece, non sono presenti i valori numerici che supportino il corpo del testo in cui viene dichiarata una non significatività statistica. Questo ultimo aspetto è stato considerato di importante impatto sui risultati dello studio tenendo presente dei *bias* riscontrati anche nell'articolo precedentemente citato. Come dichiarato nel capitolo 3, in entrambi gli articoli è presente un alto *reporting bias*, pertanto

le conclusioni dei due studi vengono sicuramente ridimensionate alla luce di tali considerazioni.

Nello studio di *Bialosky et al. 2008*, invece, è stato scelto di cambiare le modalità di calcolo per determinare l'efficacia del trattamento. Tale operazione è motivata dall'autore, tuttavia va comunque tenuta conto in fase di interpretazione dei dati

- Blinding e randomizzazione

Negli studi di *Donaldson et al.* e *Haas et al. 2010* non è presente il cieco dei partecipanti, come riportato nel precedente capitolo.

In questo caso potenzialmente conoscendo i rispettivi gruppi di allocazione l'effetto dato dall'essere inseriti nel gruppo di trattamento potrebbe esagerare la risposta al trattamento stesso; per contro l'assegnazione al gruppo "placebo" potrebbe portare a *drop out* ^[30] o addirittura portare ad un effetto nocebo. Il *blinding of partecipans and personnels* risulta essere un criterio molto importante negli studi controllo che analizzano l'effetto placebo ^[29]

- Selezione del campione

In tre studi emerge una problematica riguardo alla selezione dei soggetti. Negli studi di *Bialosky et al. 2008* e *Michener et al.* i campioni sono costituiti da soggetti sani. Questo aspetto limita la generalizzabilità dei risultati per due motivi: in primis trattandosi di pazienti senza patologie, gli *outcome* sono poco esemplificativi delle condizioni cliniche dei pazienti che quotidianamente si incontrano in pratica clinica; in secondo luogo, come riportato da *Bialosky et al.* all'interno dello studio, l'aspettativa di soggetti sani risulta essere molto diversa rispetto all'aspettativa di riduzione del dolore in un campione di pazienti che presentano una condizione dolorosa muscoloscheletrica acuta o ancor di più cronica. ^[15]

Nello studio di *Bishop et al. 2013*, invece, è stato utilizzato un campione di soggetti che si sono offerti di partecipare. Questo

potrebbe aver condizionato l'aspettativa alla *baseline* del campione stesso.

Bialosky et al. 2009 presenta invece un gruppo costituito da sole donne il che limita la generalizzabilità dei risultati.

- Tipo di intervento

Bialosky et al. 2009 riporta nei limiti dello studio l'utilizzo dello *splint*. Tale aspetto risulta essere un possibile confondente: entrambi i gruppi presentano l'utilizzo dello *splint* che, mancando il confronto con un gruppo che non lo utilizza, potrebbe aver determinato il risultato e mascherato un'eventuale differenza tra i due gruppi.

Negli studi di *Haas 2010 e 2014*, invece, le modalità di intervento descritte per i due gruppi non presentano un singolo trattamento, ma p.e. manipolazione conseguente all'applicazione di calore. Anche in questo caso il tipo di trattamento aumenta la generalizzabilità dello studio, ma, probabilmente, confonde il contributo delle varie modalità di terapie non essendo presente nel gruppo controllo.

Infine la scelta del tipo di intervento svolto dal gruppo controllo è importante: confrontare un trattamento che richiede elevate *skills* manuali come può essere una manipolazione sfocia sicuramente in aspettative maggiori rispetto ad un intervento "di minima" come può essere uno sfioramento lieve come negli studi di *Haas et al. 2010 e 2014*. ^[29]

- Misure di *outcome* e significatività statistica

Negli studi di *Donaldson et al.* e *Bialosky et al. 2008* viene riportata una significatività statistica nei dati che documentano una influenza dell'aspettativa sugli *outcome*. Analizzandoli si evince come sia stata raggiunta la significatività statistica, ma non quella clinica, ridimensionando così il possibile risvolto sulla pratica clinica.

Michener et al. 2013 riporta valori di significatività, tuttavia gli *outcome* scelti (*ROM*) risultano essere clinicamente meno rilevanti rispetto p.e. alla disabilità. Pertanto, anche in questo caso, il peso clinico risulta ridotto.

4.3. COMPARAZIONE DEI RISULTATI DEGLI STUDI

Il confronto diretto risulta essere a favore di un'influenza dell'aspettativa nella determinazione degli *outcome*.

Tenendo presente i limiti degli è tuttavia necessario riconsiderare la potenza dell'effetto placebo secondario all'aspettativa.

La letteratura attuale ha sollevato diverse critiche, mettendo in discussione l'interpretazione che, invece, era stata data negli anni precedenti.^[27,28,29] Infatti viene riportato come la qualità metodologica degli studi che trattano di aspettativa, di effetto placebo legato all'aspettativa e di terapia manuale risulta essere compromessa da *bias* che alterano la visione del fenomeno.^[5,23,29,30]

In particolare quelli che alterano maggiormente i risultati degli studi sul *LBP* sono: strumento di misura dell'aspettativa, misure di *outcome*, trattamento e gruppo controllo, contributo del trattamento, popolazione, disegno di studio, variabili incluse nel modello, *timing* del consenso e tecnica di randomizzazione.^[20]

Howick et al. aggiunge alla precedente lista anche il *response bias*, un errore dovuto alla conoscenza del paziente del gruppo di allocazione o all'*unblinding* dei *caregivers* o degli osservatori.^[30]

Questi limiti, nonostante siano stati verificati prevalentemente in studi sul *LBP*, possono essere generalizzati con le dovute cautele anche per gli studi sulle altre patologie muscolo scheletriche. In questa *review*, infatti, risultano essere più presenti *selection bias*, *performance bias* e *reporting bias*.

Inoltre sottoponendo i risultati ad un'analisi più dettagliata si osserva come molti siano "solo" statisticamente significativi, ma manchino della rilevanza clinica.

Negli studi in cui vengono prese in considerazione le variabili che possono influenzare gli *outcome*, l'effetto dell'aspettativa risulta molto piccolo o addirittura nullo. [15,19,28]

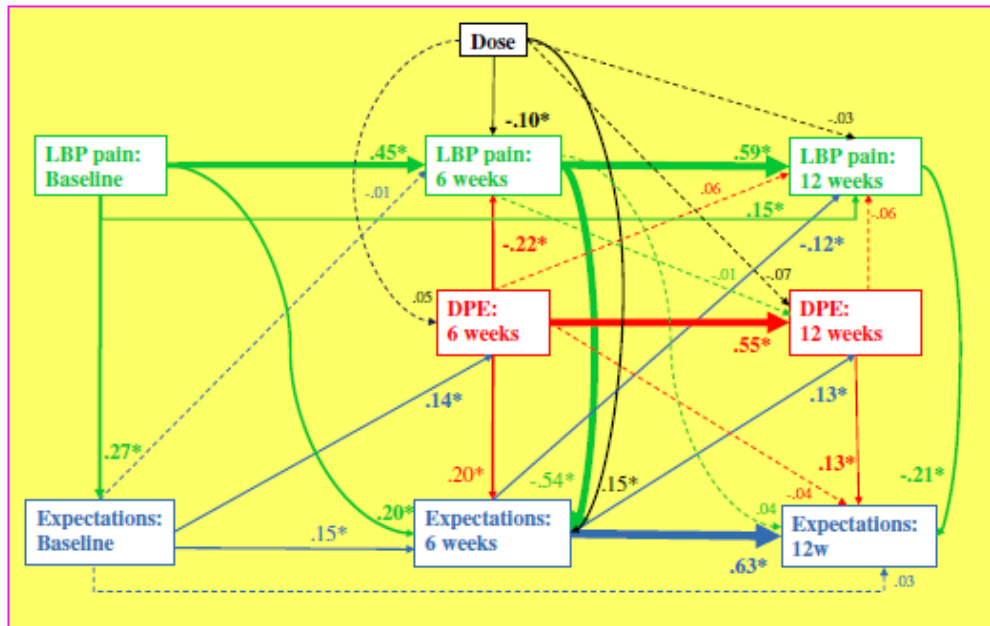


Fig. 7: Modello della path analysis di Haas et al. 2014 [20]

Come descritto da *Benedetti et al.* “...il placebo è l'intero atto terapeutico...”, [5,6] questa affermazione trova conferma nei risultati di *Haas et al. 2014*: la relazione paziente-terapista influenza ad entrambi i *follow-up* il dolore lombare. L'aspettativa, invece, ha naturalmente una forte influenza sull'aspettativa futura, ma risulta contribuire in minima parte al livello di dolore registrato all'ultimo *follow-up*. [20]

È interessante in quest'ottica osservare i risultati dello studio di *Karlson et al.* del 2014: nell'*RCT* vengono messi a confronto gli *outcome* di 4 gruppi (controllo, massaggio, massaggio + immagine guidata, immagine guidata). Nonostante non sia presente la misura diretta dell'aspettativa, si può osservare che i gruppi non presentano differenze nella *pain threshold* e *pain intensity*. Invece, presentano differenze nella *pain unpleasantness* (ovvero la spiacevolezza dello stimolo) nel caso in cui ci sia una “qualsiasi

distrazione generica”, maggiore nel gruppo massaggio + *guided imagery*. ^[31]

Alla luce di questa analisi, si può dedurre che molto probabilmente l'aspetto relazionale gioca un ruolo maggiore rispetto all'aspettativa e che essa stessa può esserne influenzata.

Ecco quindi che secondo questa interpretazione le aspettative del paziente ricoprono un ruolo diverso rispetto a quello attribuitogli dai primi *paper* che trattavano l'argomento: non più effetto determinante gli *outcome*, ma piuttosto strumento utile per aiutare nella scelta del progetto di trattamento e direzionare l'attenzione del paziente verso gli aspetti cardine dell'*iter* riabilitativo. ^[2,12]

Si può dire che l'aspettativa e gli altri fattori contestuali concorrono nella formazione della cornice al cui interno si costruisce la relazione sociale tra terapeuta e paziente e che questa determini l'aderenza di quest'ultimo alle informazioni date e al percorso terapeutico in generale. Più il contesto predispone il paziente a una buona relazione col terapeuta, migliore sarà l'influenza sugli *outcome*.

Il grosso dibattito sollevato nei primi anni in cui si è incominciato a scoprire i meccanismi di azione dell'aspettativa e a considerarne il ruolo clinico è stato sicuramente quello etico.

Come riporta Benedetti:

“I was contacted by many people with weird and eccentric proposal aimed at enhancing expectation, beliefs, trust and hope. These individuals often claim that any procedure that increase expectation and beliefs is justified, no matter where it comes from” ^[5]

Trasportando alla pratica clinica ciò che viene scoperto sull'aspettativa e sull'effetto placebo legato ad essa, i risultati della *review* mettono in luce come l'enfasi spasmodica di uno dei tre pilastri dell'*EBM* non sia sufficiente da sola a determinare *outcome* migliori. La riflessione deve essere monito per i terapeuti nel

considerare come l'atto terapeutico vada curato in tutte le sue componenti evitando l'attribuzione del risultato solamente ad un fattore. ^[28] Una terapia manuale ben eseguita, un ragionamento clinico apparentemente coerente, i fattori di contesto e tutte le altre variabili si influenzano a vicenda e contribuiscono in maniera diversa al risultato nella singola persona.

5. CONCLUSIONI

L'obiettivo della *review* era quello di verificare se e come l'aspettativa del paziente influenzasse l'*outcome* della terapia manuale.

I risultati dell'analisi qualitativa dimostrano un contributo positivo dell'aspettativa sulle misure di *outcome* in circa l'80% degli studi analizzati. Il peso clinico è, tuttavia, molto influenzato dai *bias* presenti all'interno degli *RCT* e pertanto risulta difficile trasportare gli effetti osservati direttamente alla pratica clinica.

Per contro la *review* sottolinea come gli effetti di un trattamento manuale siano dati da molte variabili e che in fase di progettazione degli studi sia necessario tenerle presenti.

Studi randomizzati controllati in doppio cieco con gruppo di controllo esterno al campione sperimentale sono necessari in futuro per comprendere meglio il singolo contributo dell'aspettativa nel risultato della terapia manuale, tenendo comunque presente i limiti esistenti a riguardo.

I terapisti manuali devono sicuramente continuare a perseguire l'eccellenza clinica, comprendendo che le ore dedicate a perfezionare il singolo approccio risulteranno in *outcome* migliori non dalla rigorosa applicazione, ma piuttosto nel perfezionare i fattori contestuali correlati a reputazione, fiducia e soprattutto alleanza terapeutica. ^[29]

Citando *O'Connel*, infine, è necessario ricordare che:

"Within-patient change in outcome might tell us how much an individual's condition improved, but it does not tell us how much of this improvement was due to treatment." ^[28]

5.1. KEY POINTS

- L'aspettativa del paziente gioca un ruolo all'interno del programma riabilitativo.
- La forza dell'effetto placebo conseguente all'aspettativa è fortemente influenzato dai *bias* presenti negli studi.

BIBLIOGRAFIA

1. A.G.H. Thompson and R. Suñol, 1995, *Expectations as Determinants of Patient Satisfaction: Concepts, Theory and Evidence*, International Journal for Quality in Health Care, Vol. 7, No. 2, pp. 127-141
2. J.E. Bialosky, M.D. Bishop, J.A. Cleland, 2010, *Individual Expectation: An Overlooked, but Pertinent, Factor in the Treatment of Individuals Experiencing Musculoskeletal Pain*, Phys. Ther., 90:1345-1355
3. M.D. Bishop, J.E. Bialosky, J.A. Cleland, 2011, *Patient expectations of benefit from common interventions for low back pain and effects on outcome: secondary analysis of a clinical trial of manual therapy interventions*, Journal of Manual & Manipulative Therapy, 19(1), 20-25, DOI: 10.1179/106698110X12804993426929
4. M. Donaldson, K. Learman, B. O'Halloran, C. Showalter, C. Cook, 2013, *The Role Of Patient's Expectation Of Appropriate Initial Manual Therapy Treatment In Outcomes For Patients With Low Back Pain*, J. Manipulative Physiol Ther, 36:276-283
5. F. Benedetti, 2014, *Drugs and placebos: what's the difference? Understanding the molecular basis of the placebo effect could help clinicians to better use it in clinical practice*, Science e society, DOI 10.1002/embr.201338399
6. E. Frisaldi, L. Giudetti, A. Pampallona, F. Benedetti, 2014, *Psychology, neurobiology, ethics of the placebo effects and of the doctor-patient relationship*, Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, 6 (4): 17-22
7. D.D. Price, D.G. Finniss, F. Benedetti, 2008, *A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought*, Annu. Rev. Psychol., 59:565-90, DOI: 10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
8. C. Büchel, S. Geuter, C. Sprenger, F. Eippert, 2014, *Placebo Analgesia: A Predictive Coding Perspective*, Neuron 81, March 19, 2014 ©2014 Elsevier Inc.
9. C. Sinke, K. Schmidt, K. Forkmann, U. Bingel, 2016, *Expectation influences the interruptive function of pain: Behavioural and neural findings*, European Journal of Pain, DOI: 10.1002/ejp.928
10. S.G. Helfer, J.D. Elhai, A.L. Geers, 2014, *Affect and Exercise: Positive Affective Expectations Can Increase Post-Exercise Mood and Exercise Intentions*, ann. behav. med., DOI: 10.1007/s12160-014-9656-1
11. M.D. Bishop, P. Mintken, J.E. Bialosky, J.A. Cleland, 2013, *Patient Expectations of Benefit From Interventions for Neck Pain and Resulting Influence on Outcomes*, Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 43(7), 457-465
12. K.J. Peerdeman, A.I.M. van Laarhoven, S.M. Keij, L. Vase, M.M. Rovers, M.L. Peters, A.W.M. Evers, 2016, *Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis*, www.painjournalonline.com, Vol. 157(6), 1179-1191
13. S.D. Rundell, T.E. Davenport, T. Wagner, 2009, *Physical therapist management of acute and chronic low back pain using the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health*, Phys Ther., 89: 82-90

-
14. L.C. Carlesso, J.C. MacDermid, P. Lina Santaguida, L. Thabane, 2013, *A survey of patient's perceptions of what is "adverse" in manual physiotherapy and predicting who is likely to say so*, *Journal of Clinical Epidemiology* 66, 1184-1191
 15. J.E. Bialosky, M.D. Bishop, M.E. Robinson, J.A. Barabas, S.Z. George, 2008, *The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: An experimental study in normal subjects*, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9(19), DOI:10.1186/1471-2474-9-19
 16. J.E. Bialosky, M.D. Bishop, D.D. Price, M.E. Robinson, K.R. Vincent, S.Z. George, 2009, *A Randomized Sham-Controlled Trial of a Neurodynamic Technique in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome*, *J Orthop Sports Phys Ther*, 39(10):709-723, DOI: 10.2519/jospt.2009.3117
 17. S.P. Riley, J. Bialosky, M.P. Cote, B.T. Swanson, V. Tafuto, P.S. Sizer, JM. Brismée, 2015, *Thoracic spinal manipulation for musculoskeletal shoulder pain: Can an instructional set change patient expectation and outcome?*, *Manual Therapy* 20: 469-474
 18. A. Chaibi, J.S. Benth, P.J. Tuchin, M.B. Russell, 2016, *Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single blinded, placebo, randomized controlled trial*, *European Journal of Neurology*, 0: 1–11, DOI: 10.1111/ene.13166
 19. M. Haas, M. Aickin, D. Vavrek, 2010, *A Preliminary Path Analysis Of Expectancy And Patient-Provider Encounter In An Open-Label Randomized Controlled Trial Of Spinal Manipulation For Cervicogenic Headache*, *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 33(1)
 20. M. Haas, D. Vavrek, M.B. Neradilek, N. Polissar, 2014, *A path analysis of the effects of the doctor-patient encounter and expectancy in an open-label randomized trial of spinal manipulation for the care of low back pain*, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14:16, <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/14/16>
 21. S.P. Riley, M.P. Cote, R.R. Leger, B.T. Swanson, V. Tafuto, P.S. Sizer, JM. Brismée, 2015, *Short-term effects of thoracic spinal manipulations and message conveyed by clinicians to patients with musculoskeletal shoulder symptoms: a randomized clinical trial*, *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, Vol. 23(1), DOI: 10.1179/2042618613Y.0000000066
 22. L.A. Michener, J.R. Kardouni, A.D.L. Albers, J.M. Ely, 2013, *Development of a sham comparator for thoracic spinal manipulative therapy for use with shoulder disorders*, *Manual Therapy* 18: 60-64
 23. M.V. Mondloch, D.C. Cole, J.W. Frank, 2001, *Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes*, *CMAJ*, 165(2):174-9
 24. J.P.T. Higgins, D.G. Altman, J.A.C. Sterne, 2011, *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*. In: J.P.T. Higgins, S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011), The Cochrane Collaboration
 25. J.A. Cleland, P.E. Mintken, K. Carpenter, J.M. Fritz, P. Glynn, J. Whitman and J.D. Childs, 2010, *Examination of a Clinical Prediction Rule to Identify Patients With Neck Pain Likely to Benefit From Thoracic Spine Thrust Manipulation and a General Cervical*

Range of Motion Exercise: Multi-Center Randomized Clinical Trial, Phys Ther., 90:1239-1250, DOI: 10.2522/ptj.20100123

26. C. Cook, K. Learman , C. Showalter , V. Kabbaz, B. O'Halloran, 2013, *Early use of thrust manipulation versus non-thrust manipulation: A randomized clinical trial*, *Manual Therapy* 18: 191-198
27. S. Senn, 2009, *Three things that every medical writer should know about statistics*, *The Journal of the European Medical Writers Association*, Vol 18, No. 3
28. DC's Improbable Science, December 2015, *Placebo Effects Are Weak: Regression To The Mean Is The Main Reason Ineffective Treatments Appear To Work*, <http://www.dcsience.net/2015/12/11/placebo-effects-are-weak-regression-to-the-mean-is-the-main-reason-ineffective-treatments-appear-to-work/#follow>
29. J.E. Bialosky, M.D. Bishop, C.W. Penza, 2017, *Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf's Clothing?*, *J Orthop Sports Phys Ther*, 47(5):301-304., DOI: 10.2519/jospt.2017.0604
30. J. Howick, C. Friedemann, M. Tsakok, R. Watson, T. Tsakok, et al., 2013, *Are Treatments More Effective than Placebos? A Systematic Review and Meta-Analysis.*, *PLoS ONE* 8(5): e62599., DOI:10.1371/journal.pone.0062599
31. C.W. Karlson, N.A. Hamilton, M.A. Rapoff, 2013, *Massage on experimental pain in healthy females: A randomized controlled trial*, *Journal of Health Psychology*, Vol. 19(3) 427–440, DOI: 10.1177/1359105312471572