UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

campus savona

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 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Effetto placebo nell'esecuzione di task motori in soggetti sani: revisione sistematica della letteratura

Candidato:

dott.ssa ft. Piera Maria Zuin

Relatore:

dott. ft. OMT Giacomo Rossettini

Indice

Abstract .....
Introduzione 1
Razionale 1
Obiettivo dello studio 4
Materiali e metodi 4
Protocollo e criteri di eleggibilità 4
Strategia di ricerca dei dati 4
Fonti utilizzate 4
Selezione degli studi 4
Criteri di inclusione 4
Criteri di esclusione 5
Estrazione dei dati 5
Valutazione della qualità metodologica 6
Analisi e sintesi dei dati 6
Risultati 6
Processo di selezione 6
Caratteristiche degli studi 7
Partecipanti 7
Disegno di studio 7
Task motorio 7
Somministrazione del placebo 7
Outcomes e follow up 8
Rischio di bias nei singoli studi 8
Risultati dei singoli studi e sintesi 9
Discussione 10
Confronto tra gli studi 10
Sintesi dei risultati 10
Fattori influenzanti l'effetto placebo 11
Caratteristiche dei soggetti 11
Caratteristiche del task motorio 13
Caratteristiche del placebo 13
Disegno di studio 14
Rischio di bias cumulato 15
Limiti della revisione sistematica 15
Conclusioni 15
Implicazioni per la pratica clinica 15
Implicazioni per la ricerca 16
Punti chiave 16
Bibliografia .....
Allegati .....

Abstract

Background: placebo è un fenomeno psicobiologico che si verifica nel cervello del paziente in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte o di una procedura *sham* accompagnata da suggestioni di beneficio clinico. Questo effetto è stato a lungo studiato nell'ambito clinico. Gli effetti del placebo sono la conseguenza di un'interazione generale tra organismo e ambiente e, come tali, si estendono oltre il contesto terapeutico. Recentemente la ricerca sul placebo si è spostata dal *setting* clinico a quello della *performance* fisica, ambito in cui si è riscontrata un'influenza sulla *performance* e sulla modulazione della fatica.

Obiettivi: L'obiettivo di questa revisione sistematica è di identificare e confrontare studi che indagano l'effetto del placebo nel determinare modifiche del *task* motorio in soggetti sani.

Metodi: Sono stati selezionati studi riguardanti soggetti adulti sani e comparanti l'effetto della somministrazione di un placebo sulla *performance* motoria con un *trial baseline* (che non prevedesse la somministrazione di alcuna sostanza). Sono stati esclusi studi che analizzassero l'effetto placebo nei confronti di *outcomes* diversi dal *task* motorio e lavori con PEDro score <6.

Risultati: Dalla ricerca sono emersi 633 articoli, di cui 625 scartati perché non rispettavano i criteri di inclusione. 8 studi sono stati inclusi, di cui 7 dimostrano risultati statisticamente significativi dell'effetto placebo sugli *outcomes* di *performance* motoria.

Conclusioni: I risultati ottenuti non sono generalizzabili per lo scarso numero di articoli di buona validità interna. Nella somministrazione di sostanze o trattamenti placebo sembra essenziale considerare fattori individuali del soggetto ricevente, procedure di somministrazione ed elementi contestuali che partecipano alla creazione dell'aspettativa.

Parole chiave: *placebo effect, motor skills, exercise, athletic performance*

Introduzione

Razionale

L'effetto placebo è definito come un fenomeno psicobiologico, che si verifica nel cervello del paziente in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte o dopo un intervento terapeutico o chirurgico *sham*, associati a suggestioni di natura verbale (o di altro tipo), che faccia presumere al paziente di ottenere un beneficio clinico[5]. Queste suggestioni rendono il contesto psicosociale che circonda il paziente inscindibile dall'effetto placebo e dalla sua efficacia. Studiare l'effetto placebo significa indagare come ambiente, valori e credenze, in correlazione a percezione ed emozioni, modellino i processi cerebrali ed influenzino le capacità endogene dell'individuo[7].

Va sottolineato che la vera risposta placebo è un fenomeno psicobiologico dovuto a differenti meccanismi. Questi meccanismi si combinano ed intervengono in misura differente a seconda del tipo di intervento attuato, dello stato di salute del paziente e dei sistemi coinvolti. Di conseguenza non esiste un singolo effetto placebo, ma ce ne sono molteplici, ed è pertanto necessario indagare meccanismi diversi in condizioni differenti[5,6,14,17].

I meccanismi più conosciuti sottostanti l'effetto placebo ed i circuiti neurali coinvolti sono stati illustrati in modo esteso in letteratura nell'ambito dell'analgesia [5,6,14] e del controllo motorio nella malattia di Parkinson[23,27]. Altre condizioni mediche, come la depressione, la modulazione dell'ansia, le funzioni ormonali, la risposta immunitaria e la dipendenza sono meno conosciute, sebbene siano stati identificati alcuni dei meccanismi sottostanti[5].

L'effetto placebo, essendo la conseguenza di un'interazione generale tra l'organismo e il suo ambiente, si estende oltre il contesto della guarigione[34]. Oltre al suo utilizzo in ambito clinico è un esempio di come l'attività mentale possa influenzare diverse funzioni psicologiche anche nel soggetto sano. È possibile riscontrare gli effetti del placebo anche nell'ambito della *performance* motoria[12]. È stato dimostrato che durante l'allenamento o nella competizione un atleta sotto effetto placebo può ampliare i limiti della propria *performance* o aumentare/diminuire la percezione della fatica. Le risposte al placebo sempre più si rivelano una sfaccettata manifestazione della complessa interazione tra il cervello da un lato e le funzioni corporee dall'altro, che si attuano attraverso il sistema nervoso autonomo, endocrino e immunitario[34].

La letteratura, a tal proposito, è sempre più interessata nel capire quali siano i meccanismi biologici e psicologici che sottostanno all'effetto placebo nella *performance* motoria.

Da una prospettiva psicologica sono state proposte differenti procedure coinvolte nell'evocazione dell'effetto placebo nell'ambito del *task* motorio[12,24].

Nello specifico la prima procedura è l'*expectancy* e si fonda sull'aspettativa del paziente nei confronti del trattamento che sta per ricevere[20]. Essa è il prodotto del coinvolgimento cognitivo che implica l'anticipazione di un evento, ed è spesso indotta da suggestioni verbali. L'aspettativa, tuttavia, non è l'unica procedura in grado di evocare una risposta placebo. Convincenti evidenze supportano l'ipotesi che, almeno in parte, sia anche il risultato di un processo di apprendimento. La procedura di condizionamento avvalora quest'ipotesi[12]. Si fonda sulla teoria del condizionamento classico, per cui un iniziale stimolo neutro (ad esempio l'ambiente che circonda il paziente), attraverso l'accoppiamento "condizionate" ad uno stimolo non condizionato (il farmaco attivo), è poi capace di elicitare una risposta (risposta condizionata). Sebbene il *conditioning* e l'*expectancy* siano state sempre considerate come entità separate, recentemente è stato proposto che entrambe possano essere coinvolte simultaneamente nella risposta complessiva al placebo[8,20,24,28]. Numerosi studi di laboratorio hanno dimostrato che le due procedure combinate abbiano un effetto maggiore nell'elicitazione della risposta placebo rispetto la sola procedura di *expectancy*[15,21,35].

Da una prospettiva biologica, tuttavia, i meccanismi centrali giocherebbero un ruolo essenziale nella *performance* muscolare e nella fatica. I fattori che controllano la fatica muscolare non sono stati interamente compresi. Originariamente è stato proposto un modello esclusivamente periferico. Tuttavia da più di un secolo si pensa che sia cervello che muscoli alterino la loro funzione durante l'esercizio. L'idea è che ci sia un *central governator* della fatica che integri fattori sensoriali e metabolici periferici con fattori motivazionali e psicologici e regoli l'esercizio in modo specifico per assicurare il suo completamento purché l'omeostasi sia conservata in tutti i sistemi corporei. Nel contesto di un modello di regolazione centrale della fatica il placebo può interessare l'output del *central governator* alterando la valutazione individuale della *performance* muscolare in atto[12]. Questo modello di interpretazione centrale è stato confermato da recenti studi sull'eccitabilità del sistema nervoso centrale correlata all'effetto placebo. Fiorio et al.[21] nel 2014 hanno dimostrato come il miglioramento della *performance* motoria dopo un trattamento placebo si verifichi assieme ad un aumento dell'eccitabilità dei potenziali motori evocati e ad una diminuzione della durata del periodo corticale silente. Questa scoperta suggerisce un coinvolgimento a livello top-down condizionante l'output motorio. Piedimonte et al.[33] nel 2015, inoltre, hanno studiato il comportamento del *readiness potential*, espressione della fase preparatoria del movimento, a

livello dell'area supplementare motoria in seguito alla somministrazione di una sostanza placebo. Hanno osservato come, alla ripetizione di un *task* motorio, in un gruppo di controllo vi sia un incremento del *readiness potential* (indice di fatica centrale), mentre alla somministrazione di un placebo non si registri l'incremento di questo parametro. Questa modulazione del *readiness potential* è un'ulteriore conferma di come il placebo riduca la fatica agendo a livello centrale durante la fase anticipatoria del movimento, enfatizzando l'importante ruolo del sistema nervoso centrale nella generazione della fatica.

Analizzando l'effetto placebo nel *task* motorio in soggetti sani in letteratura sono presenti due revisioni.

La prima di Beedie e Foad[3] (2009) è una revisione narrativa e indaga gli effetti del placebo nella *performance* sportiva. Nello specifico si focalizza sull'analisi e il commento dei metodi e delle conclusioni riportare da 12 studi sperimentali prodotti sino ad allora. Essendo una revisione narrativa ha il limite di non confrontare tra di loro gli studi, ma si limita a riportarne le caratteristiche e a fare considerazioni metodologiche generali, al fine di dare strumenti per studi futuri.

La seconda è una revisione sistematica con metanalisi di Bérdi et al.[9] (2011) che si propone di descrivere la grandezza della risposta placebo negli studi di intervento in cui la variabile dipendente è connessa con la *performance* motoria. Gli studi analizzati nella metanalisi, tuttavia, sono eterogenei, non vengono utilizzati strumenti di *critical appraisal* per determinarne la qualità metodologica. Infine la ricerca interroga solamente due banche dati.

Entrambe le revisioni presentano dei limiti. Primo tra tutti, non sono state recentemente aggiornate. Si presenta, quindi, la necessità di un aggiornamento con l'integrazione di nuovi studi clinici presenti nella letteratura degli ultimi anni. La revisione di Beedie e Foad[3] (2009), inoltre, ha un carattere strettamente qualitativo, mentre quella di Bérdi et al.[9] (2011) fornisce dati quantitativi attraverso l'elaborazione dei risultati degli studi, ma non esplicita l'utilizzo di strumenti di *critical appraisal* nella valutazione metodologica degli studi inclusi.

Emerge la necessità, pertanto, di aggiornare le conclusioni delle precedenti revisioni e di analizzare in maniera più approfondita la qualità metodologica dei *trials* considerati.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di identificare e confrontare gli studi che indagano l'effetto del placebo nel determinare modifiche nell'esecuzione di *task* motori in soggetti sani.

Materiali e metodi

Protocollo e criteri di eleggibilità

La revisione è stata svolta seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) attraverso la creazione di un protocollo pre-studio[37].

Strategia di ricerca dei dati

La ricerca è stata effettuata utilizzando la seguente stringa:

((placebo[Title]) NOT (placebo-controlled)) AND ((sport OR sport performance) OR (exercise) OR (motor performance OR motor skill) OR (belief effect OR expectation) OR (ergogenic aid OR caffeine)).

Fonti utilizzate

Le banche dati utilizzate per la ricerca sono state MEDLINE tramite interfaccia Pubmed, Cinahl, PEDro, Dare, Cochrane Library. È stata effettuata un'ulteriore ricerca nella bibliografia delle precedenti revisioni[3,9] al fine di rilevare altri lavori potenzialmente includibili.

Selezione degli studi

Due revisori indipendenti (PMZ e GR) hanno esaminato i titoli e gli abstract degli studi individuati, per l'inclusione nel processo di eleggibilità. I revisori hanno, in seguito, cercato ed esaminato il testo completo degli articoli i cui abstract risultassero rilevanti a fini della revisione. Ogni lavoro è stato quindi valutato per l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

<u>Criteri di inclusione</u>

- Tipo di studio: sono stati inclusi RCT e quasi RCT condotti con *parallel design* o *crossover design*, scritti in lingua inglese, prodotti dalla nascita delle banche dati sino a maggio 2016.
- Tipo di partecipanti: sono stati inclusi solo studi effettuati su popolazione adulta (con età maggiore o uguale a 18 anni), maschi e femmine sani.

- Tipo di intervento: sono stati inclusi nella ricerca articoli indaganti l'effetto della somministrazione di un placebo nell'esecuzione di un *task* motorio.
- Confronto: sono stati inclusi nella ricerca studi che confrontassero la *performance* motoria in seguito alla somministrazione di un placebo con un gruppo di controllo, in cui venisse rilevata la *performance* motoria in assenza di somministrazione di sostanze/procedure (attive e non attive). Nel rispetto di questa condizione sono stati inclusi studi che eventualmente prevedessero anche la somministrazione di sostanze/procedure attive.
- *Outcomes*: sono stati inclusi nella ricerca studi riportanti la misura della *performance* motoria in termini di forza o potenza prodotta, numero di ripetizioni, velocità o tempo di esecuzione, lavoro.
- *Follow up*: i dati sono stati registrati esclusivamente durante l'acquisizione (alla *baseline* e prima o dopo la somministrazione di sostanze/procedure placebo).

Criteri di esclusione

- Tipo di studio: sono stati esclusi articoli che non fossero RCT o quasi RCT e studi scritti in una lingua diversa dall'inglese.
- Tipo di partecipanti: sono stati esclusi soggetti con età inferiore a 18 anni e soggetti che presentassero patologie.
- Tipo di intervento: sono stati esclusi gli studi indaganti l'effetto placebo in ambiti diversi da *tasks* motori.
- Confronto: sono stati esclusi studi che non prevedessero un confronto tra la *performance* dopo la somministrazione del placebo e la *performance* alla *baseline* (in assenza di somministrazione di sostanze/procedure).
- *Outcomes*: sono stati esclusi gli studi che considerassero l'effetto placebo nei confronti di *outcomes* diversi dal *task* motorio (es. diminuzione del dolore, miglioramento dell'umore, diminuzione dell'ansia).

Estrazione dei dati

I due revisori hanno estratto dagli studi selezionati i dati riguardanti il campione (numerosità, tipo di popolazione, età media, sesso), il *task* motorio richiesto, la sostanza utilizzata come placebo, la procedura di elicitazione della risposta, gli *outcomes* fisici, fisiologici e psicologici, il disegno di studio, i risultati. L'utilizzo di tabelle sinottiche ha permesso di sintetizzare i dati degli studi inclusi.

Valutazione della qualità metodologica

La qualità metodologica è stata valutata tramite scala PEDro, sviluppata per la valutazione di RCT e quasi-RCT[32] e presentante proprietà psicometriche adeguate (k=.611 to .88; ICC=.39 to .91)[31] (Tabella 1).

A seguito della valutazione gli studi sono stati classificati secondo il criterio proposto da Foley: "eccellente" (PEDro 9-10), "buono" (PEDro 6-8), "discreto" (PEDro 4-5), "scadente" (PEDro 0-3)[25]. Qualora il disaccordo non fosse stato risolto dopo la discussione tra i revisori, un terzo autore (MT) sarebbe stato contattato per la decisione finale. Sono stati considerati ai fini dell'analisi dei risultati solo studi con PEDro score ≥6 ("buoni" o "eccellenti")[32].

Analisi e sintesi dei dati

I risultati comparanti l'effetto placebo sul *task* motorio con un gruppo di controllo (*baseline*) sono stati sintetizzati e analizzati. La valutazione dell'*outcome* si è svolta considerando la significatività statistica ($p<0.05$), la precisione dell'effetto (intervallo di confidenza), la dimensione dell'effetto mediante indici di efficacia (*control event rate* – CER, *experimental event rate* – EER, *absolute risk reduction* – ARR, *relative risk reduction* – RRR, *number needed to treat* – NNT, *number needed to harm* – NNH)[37].

Risultati

Processo di selezione

La ricerca su banche dati informatizzate e sulla bibliografia delle precedenti revisioni ha identificato 633 studi. Sulla base della lettura di titolo ed abstract sono stati esclusi 606 articoli che non rispettavano i criteri d'inclusione o erano duplicati. In seguito all'analisi del testo completo dei 27 articoli rimanenti, sono stati esclusi ulteriori 14 articoli non rispettanti i criteri di inclusione. Dei 13 articoli rimasti[4,10,11,16,21,22,26,29,30,35,36,38,40] 5 sono stati esclusi dopo l'attribuzione del punteggio secondo la PEDro scale. Al termine della ricerca sono stati evidenziati 8 articoli rilevanti[10,11,16,21,26,30,35,36] al fine della revisione, in quanto soddisfacenti i criteri d'inclusione (tabella 2).

Il diagramma di flusso illustra l'intero processo di selezione degli studi (figura 1).

Non essendoci state discordanze tra i due revisori nella selezione degli studi inclusi, non è stato necessario interpellare un terzo revisore.

Caratteristiche degli studi

Partecipanti

I partecipanti degli 8 studi inclusi[10,11,16,21,26,30,35,36] sono soggetti con età media compresa tra i 21 e 28 anni. In 7 studi[10,11,16,26,30,35,36] il campione è composto da una popolazione di sesso maschile, soltanto uno studio analizza un campione di entrambi i sessi (F=48,3%)[21]. La popolazione totale comprende 200 soggetti, con media di 25 ±18,34 soggetti per studio. 3 studi[10,21,35] analizzano un campione rappresentato da una popolazione generale, senza specifici requisiti atletici, in 3 studi[16,26,36] i soggetti sono atleti, in 2 studi i partecipanti praticano attività ricreativa[11,30].

Disegno di studio

5 studi presentano un *crossover design*[10,16,26,30,36], in cui i soggetti vengono sottoposti alla condizione di controllo e a tutte le condizioni sperimentali. Di questi uno studio presenta, inoltre, un *balanced placebo design*[16], in cui lo stesso gruppo di soggetti viene sottoposto a 4 differenti condizioni (suggestione sostanza attiva-somministrazione sostanza attiva, suggestione sostanza attiva-somministrazione placebo, suggestione placebo-somministrazione sostanza attiva, suggestione placebo-somministrazione placebo). 3 studi utilizzano un *parallel design*[11,21,35], in cui i soggetti del gruppo di studio sono diversi dal gruppo di controllo.

Task motorio

Gli studi considerati hanno preso in esame *tasks* motori differenti tra loro: ripetizioni submassimali alla *leg extension* fino ad esaurimento[30,35], massima contrazione volontaria isometrica del quadricipite[11], ergometro a braccia con protocollo incrementale[10], pressione ripetuta di un pistone tramite l'abduzione del dito indice[21], Wingate test (cicloergometro)[16], prova di corsa su 3 km[36], prova di endurance su cicloergometro (120 minuti al 50% di Wmax e 60 minuti di time *trial*)[26].

Somministrazione del placebo

L'effetto placebo in tutti gli studi viene ricercato tramite la procedura dell'*expectancy*, quindi tramite suggestioni verbali o scritte circa l'efficacia del trattamento somministrato[10,11,16,21,26,30,35,36]. In 2 studi[21,35] viene attuata anche una procedura di *conditioning*.

In 4 studi [10,21,35,36] viene somministrata solo una sostanza o una procedura inerte mentre negli altri 4 studi[11,16,26,30] viene eseguito almeno un *trial* somministrando una sostanza o una procedura attiva. Nello specifico, le sostanze placebo somministrate sono la caffeina[16,35], l'eritropoietina umana ricombinante[36], composti energetici per migliorare la *performance*[10], soluzione di carboidrati ed

elettroliti[26]; le procedure placebo applicate sono il precondizionamento ischemico[30], l'immersione in acqua fredda per il recupero[11] e la TENS[21].

Outcomes e follow up

Gli *outcomes* esaminati dagli studi riguardano il miglioramento della *performance* motoria, i cambiamenti fisiologici, le modificazioni psicologico-percettive.

La *performance* motoria, in particolare, viene rilavata in termini di forza o potenza prodotta, numero di ripetizioni, velocità o tempo di esecuzione.

I dati sono stati registrati esclusivamente durante l'acquisizione, ovvero prima e dopo la somministrazione del placebo [10,11,16,21,26,30,35,36]. In uno studio[11] sono state effettuate anche registrazioni successive, in quanto le suggestioni fornite riguardavano una riduzione dei tempi di recupero in seguito ad uno sforzo fisico intenso.

Rischio di bias nei singoli studi

Il PEDro score degli 8 studi analizzati è compreso tra 6/10 e 7/10 con media di 6/10. Nessuno studio è stato classificato come "eccellente"; gli 8 lavori inclusi sono valutati come "buoni" [10,11,16,21,26,30,35,36].

Tutti gli studi[10,11,16,21,26,30,35,36] tranne uno[21] esplicitano un processo di randomizzazione nella sequenza di somministrazione del trattamento o nell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di studio/controllo. Lo studio che non descrive il processo di randomizzazione compie comunque l'analisi delle caratteristiche dei 4 gruppi di studio, non rilevando differenze statisticamente significative. È quindi verosimile presupporre un'omogeneità tra i gruppi nonostante l'assenza di randomizzazione[21]. In nessuno degli studi viene specificata l'assegnazione nascosta dei soggetti al gruppo di trattamento o all'ordine in cui ricevono il trattamento. Poiché gli studi sono stati fatti su un campione di popolazione sana, è stato considerato come fattore prognostico la presenza di un *run-in period*, in cui i soggetti dovevano astenersi dall'assunzione di sostanze che potessero potenzialmente influenzare la *performance* motoria, ridurre o sospendere il carico di allenamento, seguire delle specifiche indicazioni alimentari. Per considerare lo studio cieco, i soggetti non dovevano essere in grado di discriminare quale tipo di trattamento veniva loro assegnato nel corso dello studio e non dovevano essere consapevoli della possibilità di un inganno, ovvero della somministrazione di una sostanza placebo nonostante le suggestioni verbali si riferissero ad una sostanza attiva. Questo risulta di ambigua interpretazione in uno studio[30], in cui il

precondizionamento ischemico viene eseguito a pressioni differenti nel gruppo di studio e in quello di controllo, rendendo la differenza tra le due procedure chiaramente discriminabile da parte dei pazienti. In un altro studio[16], invece, i soggetti venivano informati della possibilità di assumere un trattamento placebo durante lo studio. Questo tipo di informazione condiziona l'efficacia stessa dell'effetto placebo, coinvolgendo differenti meccanismi psicologici. In tutti gli studi[10,11,16,21,26,30,35,36] non viene specificata la cecità di chi somministra il trattamento, in solo due studi si accenna alla cecità dei valutatori[10,36]. In tutti gli studi[10,11,16,21,26,30,35,36] tranne uno[36] le misure per uno o più *outcomes* sono state ottenute da più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi. Nello studio in cui non è stato rispettato questo criterio nessuno degli obiettivi è stato analizzato secondo "l'intenzione al trattamento". In tutti gli studi[10,11,16,21,26,30,35,36] sono riportati i risultati della comparazione statistica tra i gruppi per almeno uno degli obiettivi principali e gli studi forniscono misure sia di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali. I risultati della valutazione sono riportati in Tabella 3.

Risultati dei singoli studi e sintesi

L'effetto placebo sul *task* motorio è stato valutato in 8 studi[10,11,16,21,26,30,35,36]. Tutti gli studi tranne uno[26] hanno riportato un effetto statisticamente significativo del placebo per almeno uno degli *outcomes* indagati della *performance* motoria ($p<0.05$). Nello specifico un miglioramento del numero di ripetizioni[30], del tempo di esecuzione del *task* [36], della forza[11,21], della potenza[10,16], del lavoro[35].

4 studi non hanno previsto nello studio la somministrazione di sostanze o procedure attive, ma hanno confrontato il placebo con un gruppo di controllo riportando risultati statisticamente significativi negli *outcomes* di *performance* motoria ($p<0.05$) per quanto riguarda tempo di esecuzione[36], forza[21], potenza[10], lavoro[35]. In 4 studi oltre al placebo è stata somministrata una sostanza o procedura attiva[11,16,26,30]. In 3 dei 4 studi la somministrazione di placebo e sostanza attiva ha portato ad un incremento statisticamente significativo ($p<0.05$) degli *outcomes* di *performance* motoria, in termini di numero di ripetizioni[30], forza[11], potenza[16]. In uno studio solo la sostanza attiva ha portato ad un incremento statisticamente significativo della *performance* motoria ($p>0.05$), che non si è verificato nel caso di somministrazione del placebo[26].

In 2 studi oltre *all'expectancy* è stata attuata una procedura di condizionamento[21,35]. Lo studio di Fiorio e al. ha riportato un incremento statisticamente significativo della *performance* motoria solo attraverso la procedura di *conditioning* ($p<0.05$), rilevando una tendenza positiva ma non

statisticamente significativa nel gruppo dell'*expectancy*[21]. In linea con questi risultati lo studio di Pollo et al.[35] ha riportato un incremento statisticamente significativo ($p<0.01$) sia del gruppo in cui il placebo era stato somministrato attraverso la procedura dell'*expectancy*, sia nel gruppo del *conditioning*. In quest'ultimo gruppo, tuttavia, il placebo ha generato una risposta superiore rispetto quella elicitata dalle sole suggestioni verbali.

Discussione

Confronto tra gli studi

Diversi fattori rendono difficoltoso il confronto tra gli studi e la generalizzazione dei risultati ottenuti.

Primo tra tutti l'eterogeneità dei disegni di studio. Alcuni studi presentano un *crossover design*, altri un *parallel design*. Tra gli studi *crossover*, inoltre, uno studio presenta un *blanced placebo design*. Alcuni specificano un processo *counterbalanced* nella sequenza di somministrazione dei trattamenti, altri una semplice randomizzazione.

Un ulteriore fattore che ostacola l'interpretazione dei dati è la differenza tra le popolazioni studiate per quanto riguarda il "livello atletico" tra i campioni di studio.

Altri fattori che rende difficile il confronto tra gli studi sono la diversità dei *task* motori presi in esame, le differenti caratteristiche nella somministrazione del placebo, il *setting* in cui vengono eseguiti gli studi (ecologico o sperimentale).

Sintesi dei risultati

Tutti e 8 gli studi presi in esame indagano l'effetto placebo prodotto tramite la procedura dell'*expectancy*[10,11,16,21,26,30,35,36]. In 2 di questi studi[21,35], tuttavia è presente un gruppo in cui viene somministrato il placebo anche attraverso la procedura del *conditioning*.

7 studi analizzati riportano un miglioramento significato di almeno un parametro della *performance* motoria nella condizione "placebo" rispetto alla condizione "controllo". Nello specifico un miglioramento del numero di ripetizioni[26], del tempo di esecuzione del *task*[36], della forza[11,21], della potenza[10,16], del lavoro[35]. Lo studio di Hulston e Jeukendrup[26], al contrario, non riporta un effetto significativo del placebo in termini di *performance* motoria. Questo elaborato, tuttavia, analizza un *task* motorio considerevolmente differente rispetto gli altri studi, ovvero una prova di endurance prolungata nel tempo (3 ore). Gli autori ipotizzano che questa differenza nell'effetto placebo sia

dovuta all'intensità e alla durata dell'esercizio. Suggeriscono che i segnali della fatica metabolica associata all'esercizio prolungato possano annullare qualsiasi fattore psicologico positivo che si manifesta come il risultato delle credenze di aver ricevuto un trattamento benefico.

Fattori influenzanti l'effetto placebo

A causa della diversità degli studi presi in esame risulta potenzialmente utile riflettere sui fattori che possono influenzare il manifestarsi o meno e l'entità dell'effetto placebo nel *task* motorio.

Caratteristiche dei soggetti

Placebo responders vs. placebo non-responders

La responsività al placebo, ovvero il grado con cui un soggetto risponde alla somministrazione di un placebo, è un parametro che può variare ampiamente nella popolazione studiata. La responsività individuale sembra essere funzione di fattori personali e situazionali, e anche dell'interazione tra i due, e conseguentemente è difficile da predire[9]. È utile, pertanto, individuare il livello di aspettativa generato nel soggetto, ovvero quanto il soggetto crede che la sostanza somministrata possa influenzare e/o abbia influenzato positivamente la *performance*[1,16]. In letteratura non è chiaro il nesso tra aspettativa generata dal placebo e *performance* motoria, in quanto alcuni autori rilevano una correlazione positiva mentre altri una correlazione negativa, speculando sul fatto che, in entrambi i casi, motivazione e caratteristiche della personalità del soggetto giochino un ruolo essenziale sull'*outcome* motorio[10,38]. Beedie et al.[2] nell'indagare in maniera specifica il collegamento tra aspettativa/percezione ed effettiva risposta motoria individua tre gruppi di soggetti: *objective placebo responders*, *subjective placebo responders* e *non-responders*. Considera *placebo responders* tutti i soggetti che, in seguito alla somministrazione di una sostanza placebo, hanno percepito un cambiamento nella *performance*, in termini di aumento della motivazione, tolleranza al dolore e capacità di ripresa dalla fatica. In questo gruppo solo alcuni soggetti hanno effettivamente migliorato la *performance* fisica in maniera significativa (*objective placebo responders*), tuttavia gli altri (*subjective placebo responders*), pur non avendo incrementato la *performance* fisica, si distinguono dai *non-responders* per un aumento del "costo fisiologico". Indagando sia *outcomes* fisici che fisiologici risulterebbe pertanto possibile individuare una differenza tra *placebo responders* e *non-responders*. Ross et al.[36], tuttavia, rilevano che, a parità di aspettativa, la diminuzione o meno dello sforzo percepito durante l'allenamento in un periodo in cui veniva somministrato un placebo, influenza la *performance* motoria in modo positivo nel primo caso e non la influenza nel secondo.

Questo dato può essere interpretato come una modifica delle credenze riguardo l'efficacia della sostanza assunta, mediata da un'elaborazione cognitiva della percezione.

Conoscere e misurare l'aspettativa dei soggetti prima della *performance* e la sua modificazione dopo la *performance* (condizionata dalle percezioni durante il compito motorio) risulta quindi di fondamentale importanza e consente, inoltre, di giustificare un'eventuale diminuzione della *performance* causata dal generarsi nel soggetto di una credenza negativa (effetto nocebo), nonostante la comunicazione di suggestioni verbali positive[4,35].

Familiarità rispetto il task motorio

Un aspetto raramente considerato negli studi riguarda la conoscenza da parte del soggetto del *task* motorio preso in esame. L'attitudine, la conoscenza, la sicurezza nell'eseguire un *task* motorio noto da parte di un atleta risulta difficilmente comparabile con la diversa attitudine di un soggetto che si ritrova ad eseguire un compito nuovo. Si può ipotizzare che in questi due gruppi di soggetti i processi di apprendimento rispetto un *task* motorio, oltre all'aspettativa e alla memoria della percezione derivanti dall'esecuzione del *task* intervengano in maniera differente influenzando potenzialmente l'*outcome*. Diversi autori, inoltre, si domandano se possa esserci una correlazione tra il livello di allenamento e la responsività al placebo, ipotizzando, ad esempio, che in atleti moderatamente allenati il livello di responsività potrebbe essere maggiore rispetto atleti con un alto livello di allenamento[13,16,26].

Inoltre un atleta, rispetto alcuni tipi di trattamento[36], può possedere conoscenze, credenze e convinzioni che caratterizzano in maniera molto più incisiva la sostanza stessa, creando un'aspettativa più radicata.

Genere

Tutti gli studi analizzati tranne uno[21], studiano una popolazione interamente composta da soggetti di sesso maschile. Questo fattore rappresenta un limite, in quanto non permette di estendere i risultati alla popolazione generale. Spesso, questa scelta non viene motivata. Tuttavia alcuni autori ipotizzano che i cicli ormonali possano comportare delle variazioni non prevedibili nel *task* motorio[22]. Risulta utile verificare questa ipotesi ed allargare gli studi a campioni che includano anche popolazione di sesso femminile analizzando, a posteriori, eventuali differenze nella risposta placebo.

Caratteristiche del task motorio

Un altro aspetto da considerare nell'analizzare l'effetto placebo sono le caratteristiche del *task* motorio richiesto. Negli studi analizzati vengono presi in esame *task* di forza (massimale e submassimale) e di endurance. Questi *tasks*, per loro natura, comportano un diverso impegno fisico e psicologico da parte del soggetto che sperimenta il compito, poiché hanno una differente durata nel tempo e sfruttano substrati metabolici diversi. In un compito di forza massimale, ad esempio, in cui viene utilizzato un metabolismo prevalentemente anaerobico, la fatica viene percepita per pochi secondi. In un compito di endurance (metabolismo aerobico) la fatica percepita si protrae nel tempo. Nel secondo caso è verosimile ipotizzare che la fatica percepita nel corso di un esercizio prolungato possa superare qualsiasi fattore psicologico positivo, essendo ipoteticamente condizionata in maniera più importante dalla fatica metabolica[10,16,26]. Tuttavia lo studio analizzato che prevede un compito di endurance prolungato nel tempo è solo quello di Hulston e Jeukendrup[26], pertanto sarebbe opportuno verificare queste ipotesi con ulteriori studi.

Caratteristiche del placebo

Il contesto psicosociale che circonda il paziente durante la somministrazione di un placebo risulta essenziale nella determinazione del suo effetto. L'ambiente, le suggestioni, la via di somministrazione sono elementi chiave nell'influenzare l'entità della risposta. Nell'ambito dell'analgesia, per esempio, è stato dimostrato che la somministrazione attraverso iniezione ha un effetto maggiore rispetto l'assunzione di una sostanza placebo tramite pillole[36,41]. Sembra utile chiedersi se quest'affermazione sia generalizzabile anche nell'ambito della *performance* motoria e se una particolare via di somministrazione possa condizionare l'entità dell'effetto prodotto.

Un'altra prospettiva interessante è quella riguardante la procedura di somministrazione del placebo, ovvero se si attua una procedura di suggestione semplice mirata al creare aspettativa nel soggetto o se la procedura attuata è anche condizionante. Nei 2 studi analizzati in questa revisione in cui erano presenti entrambe le procedure, il *conditioning* ha dimostrato evocare un effetto placebo maggiore nel *task* motorio[21,35].

Un ultimo aspetto da prendere in considerazione è il *setting* in cui viene condotto lo studio. Uno studio ecologico, che si avvicina molto di più alla realtà, può presentare delle difficoltà nel controllo di alcuni rischi di *bias*, come, ad esempio, la cecità. In uno studio di laboratorio, tuttavia, la suggestione deve essere costruita in modo più scrupoloso. Questo può influenzare in maniera importante l'effetto del placebo considerato il nesso tra contesto e sua evocazione[40].

Disegno di studio

Gli studi che esaminano l'effetto placebo nascondono *bias* differenti rispetto i normali *trials*. Innanzitutto la cecità dei soggetti ha un'accezione diversa rispetto i comuni studi, in cui solitamente i soggetti sono consapevoli degli intenti dello studio di cui fanno parte, seppur ignari del gruppo di appartenenza. Negli studi che indagano l'effetto placebo la cecità deve essere mantenuta nei confronti degli "intenti dello studio" e, al fine di evocare l'effetto, i soggetti devono credere alle suggestioni rispetto al tipo di sostanza somministrata. In questo caso non deve crearsi una situazione di "dubbio" sulla natura della sostanza assunta. Qualora avvenisse questa evenienza altri meccanismi psicologici (es. *reward*) verrebbero coinvolti in misura differente non rendendo possibile il paragone tra i dati raccolti[18,35].

Molti studi che analizzano l'effetto placebo hanno un *crossover design*, in cui un individuo serve da controllo di sé stesso. Questo permette di diminuire la variabilità interindividuale così come il numero di pazienti studiati. Uno dei limiti principali degli studi *crossover* è il *carry over effect* (*o learning effect*), ovvero l'esposizione precedente al farmaco influenza l'effetto dei trattamenti successivi[19] e l'aumento dell'abilità nell'eseguire *tasks* motori ripetuti[9]. È possibile cercare di ovviare questo rischio di *bias* ad esempio attraverso la randomizzazione dell'ordine di trattamento, o con il controbilanciamento, oppure attraverso l'inserimento di più *trials* "*baseline*" nel corso dello studio e con il confronto dei risultati ottenuti con la *baseline* più vicina[22].

Negli studi con *parallel design* l'aspetto del *carry over effect* non si manifesta, in quanto il *task* motorio non viene ripetuto in diverse condizioni. In questi studi, tuttavia, è necessario aumentare la numerosità del campione e presenta problemi relativi alla variabilità nella responsività al placebo tra i gruppi, rendendo il confronto inattendibile[22].

Un'altra differenza che si riscontra tra gli studi è che la sostanza attiva venga somministrata oppure no. Negli studi analizzati in questa revisione in cui viene somministrata anche la sostanza attiva si rileva una scarsa attenzione nel descrivere le procedure attuate per creare l'aspettativa nei pazienti, mettendo in dubbio la creazione di un contesto adeguato per la manifestazione dell'effetto placebo[18]. La presenza di una sostanza attiva, inoltre, porta (consciamente o inconsciamente) i soggetti a rispondere agli indizi che possono suggerire una sua presenza. Questo può creare, quindi, un cambiamento inconscio rispetto le credenze generate e può portare il soggetto a ragionare circa l'autenticità delle informazioni fornitegli[16,22]. Dalla letteratura si evince che la somministrazione di una sostanza attiva rende più difficoltosa l'individuazione di un disegno di studio idoneo nel rilevare

il reale effetto placebo[4,19,22]. Nonostante ciò, un adeguato disegno di studio rimane una sfida nell'ambito della ricerca sul placebo[18,39].

Rischio di bias cumulato

Dall'analisi della qualità degli studi emergono più punti in cui essi risultano deficitari e comportano rischio di *bias*[25]. *Selection bias* sono presenti negli studi in cui non è stata effettuata una randomizzazione nella creazione dei gruppi o nell'ordine di somministrazione[21] e in quelli in cui l'assegnazione dei soggetti ai gruppi o l'ordine dei trattamenti non era nascosta[10,11,16,21,26,30,35,36]. Tutti gli studi sono in oltre a rischio di *performance bias*, in quanto in nessuno viene specificata la cecità. *Detection bias* sono presenti in tutti gli studi tranne due[10,36], in quanto non viene specificato se i valutatori siano a conoscenza dell'assegnazione dei soggetti ai gruppi. Infine La mancanza dell'analisi di uno o più *outcomes* secondo il principio *dell'intention to treat* potrebbe aver creato degli *attrition bias*[36] (Figura 2).

Ulteriori elementi di criticità, comuni a tutti gli elaborati inclusi, sono rappresentati dalla mancanza: del calcolo della potenza statistica dello studio, degli indici di efficacia (CER, EER, ARR, RRR, NNT, NNH)[37].

Limiti della revisione sistematica

In questa revisione sono presenti alcuni limiti metodologici che meritano di essere affrontati. Nonostante la ricerca abbia coinvolto cinque banche dati e revisioni precedentemente pubblicate[3,9], è possibile che alcuni studi interessanti ai fini della revisione non siano stati trovati (*pubblication bias*). Limitare la ricerca ad articoli esclusivamente in lingua inglese (*language bias*) può avere ulteriormente escluso a priori articoli potenzialmente includibili nella revisione. Un ulteriore limite è l'esiguo numero di studi di buona qualità metodologica (PEDro≥6) che ha consentito di includere solo 8 studi in questa revisione. L'eterogeneità dei lavori per disegno di studio, *task* motorio, popolazione, modalità e somministrazione di placebo e, talvolta, sostanze attive, non ha consentito una generalizzazione dei risultati ottenuti.

Conclusioni

Implicazioni per la pratica clinica

Nonostante siano emerse prove di efficacia dell'effetto placebo nell'esecuzione di *tasks* motori in soggetti sani, i risultati non possono essere generalizzati per lo scarso numero di articoli con buona validità interna. La somministrazione di un placebo attraverso una procedura di condizionamento

sembra avere un effetto maggiore rispetto ad una procedura che miri soltanto ad un incremento dell'aspettativa.

Questi risultati non possono essere traslati in contesti clinici, in quanto non sono stati considerati studi in cui i soggetti fossero affetti da patologie o disordini muscoloscheletrici.

Lo studio dell'effetto placebo nel soggetto sano evidenzia quanto suggestioni verbali e fattori contestuali influenzino la *performance* motoria. Queste conoscenze pongono le basi per lo studio ed il confronto della risposta nel soggetto con patologia. Dalla letteratura in ambito riabilitativo emerge la necessità di considerare in ogni trattamento fisioterapico sia un effetto specifico che contestuale, con influenza sugli *outcomes* clinici[39].

Implicazioni per la ricerca

Sono necessari ulteriori studi con un disegno in grado di ridurre al più possibile le differenze interindividuali, di minimizzare il *learning effect* e che non preveda la somministrazione di sostanze attive. Differenti tipi di *tasks* motori, modalità di somministrazione e procedure di creazione dell'aspettativa necessitano di essere definiti in maniera più chiara e sperimentati in future ricerche. È utile, infine, estendere i campioni di studio anche a popolazione di sesso femminile, analizzare le risposte in base al livello atletico e alle aspettative soggettive nei confronti delle sostanze o procedure somministrate. I potenziali ambiti di applicazione dell'effetto placebo in campo riabilitativo sono molteplici e, nel caso dell'effetto sul *task* motorio, possono coinvolgere tutti i casi in cui la componente psicologica e le credenze del paziente influenzino in maniera sostanziale la *performance* motoria. Emerge sempre di più la necessità di gestione da parte del fisioterapista dei fattori contestuali (quali comunicazione, rapporto terapista-paziente, *setting* terapeutico) come elemento di supporto di qualsiasi trattamento manuale e non, per aumentare l'effetto placebo ed evitare il dannoso effetto nocebo[39]. Si rileva di conseguenza la necessità di ampliare l'orizzonte di studio, strutturando *trials* che studino anche soggetti con patologia.

Punti chiave

- L'effetto placebo è un fenomeno psicobiologico che si verifica nel cervello del paziente in seguito alla somministrazione di una sostanza inerte o di una procedura *sham* accompagnato da suggestioni verbali (o di altra natura) di beneficio clinico. Il sui esito risulta, pertanto, inscindibile dal contesto in cui si manifesta.

- La letteratura degli ultimi anni si orienta sempre di più verso lo studio dell'effetto placebo sul *task* motorio. Fattori quali disegno di studio, soggetti reclutati, procedura e modalità di somministrazione, tipo di *task* motorio rendono gli studi eterogenei e difficilmente comparabili.
- Sulla base dei risultati emersi dagli studi presi in esame, sette lavori su otto riportano risultati statisticamente significativi dell'effetto placebo sulla *performance* motoria. Una maggiore significatività viene riportata quando il placebo viene somministrato attraverso una procedura di condizionamento rispetto alla sola creazione di aspettativa.
- L'eterogeneità degli studi presi in esame e l'esiguità del numero di studi con buona validità interna non consentono di trarre conclusioni generalizzabili. L'utilizzo dell'effetto placebo nell'esecuzione di *tasks* motori risulta potenzialmente applicabile anche nel *setting* riabilitativo, tuttavia è necessario condurre *trials* con buona validità interna in quest'ambito.

Bibliografia

1. Beedie CJ, Coleman DA, Foad AJ. *Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid*. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007 Jun;17(3):259-69.

2. Beedie CJ, Foad AJ, Coleman DA. *Identification of Placebo Responsive Participants in 40km Laboratory Cycling Performance.* Journal of Sports Science & Medicine. 2008;7(1):166-175.

3. Beedie CJ, Foad AJ. *The placebo effect in sports performance: a brief review*. Sports Med. 2009;39(4):313-29.

4. Beedie CJ, Stuart EM, Coleman DA, Foad AJ. *Placebo effects of caffeine on cycling performance.* Med Sci Sports Exerc. 2006 Dec;38(12):2159-64.

5. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. *How placebos change the patient's brain*. Neuropsychopharmacology. 2011 Jan;36(1):339-54.

6. Benedetti F, Dogue S. *Different Placebos, Different Mechanisms, Different Outcomes: Lessons for Clinical Trials*. PLoS One. 2015 Nov 4;10(11):e0140967.

7. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. *Neurobiological mechanisms of the placebo effect*. J Neurosci. 2005 Nov 9;25(45):10390-402.

8. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses.* J Neurosci. 2003 May 15;23(10):4315-23.

9. Bérdi M, Koteles F, Szabo A, Bàrdos G. *Placebo Effects in Sport and Exercise: A Meta-Analysis.* EJMH. 2011; 6: 196-212.

10. Bottoms L, Buscombe R, Nicholettos A. *The placebo and nocebo effects on peak minute power during incremental arm crank ergometry*. Eur J Sport Sci. 2014;14(4):362-7.

11. Broatch JR, Petersen A, Bishop DJ. *Postexercise cold water immersion benefits are not greater than the placebo effect*. Med Sci Sports Exerc. 2014 Nov;46(11):2139-47.

12. Carlino E, Piedimonte A, Frisaldi E. *The effects of placebos and nocebos on physical performance. Handb Exp Pharmacol.* 2014;225:149-57.

13. Clark VR, Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. *Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial.* Med Sci Sports Exerc. 2000 Sep;32(9):1642-7.

14. Colloca L, Benedetti F. *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* Nat Rev Neurosci. 2005 Jul;6(7):545-52.

15. Colloca L, Miller FG. *How placebo responses are formed: a learning perspective*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jun 27;366(1572):1859-69.

16. Duncan MJ. *Placebo effects of caffeine on anaerobic performance in moderately trained adults*. Serbian Journal of Sports Sciences. 2010; 4(3): 99-106.

17. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. *New insights into the placebo and nocebo responses*. Neuron. 2008 Jul 31;59(2):195-206.

18. Enck P, Klosterhalfen S, Weimer K, Horing B, Zipfel S. *The placebo response in clinical trials: more questions than answers*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jun 27;366(1572):1889-95.

19. Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. *Novel study designs to investigate the placebo response*. BMC Med Res Methodol. 2011 Jun 10;11:90.

20. Finniss DG, Benedetti F. *Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice.* Pain. 2005 Mar;114(1-2):3-6.

21. Fiorio M, Emadi Andani M, Marotta A, Classen J, Tinazzi M. *Placebo-induced changes in excitatory and inhibitory corticospinal circuits during motor performance*. J Neurosci. 2014 Mar 12;34(11):3993-4005.

22. Foad AJ, Beedie CJ, Coleman DA. *Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance*. Med Sci Sports Exerc. 2008 Jan;40(1):158-65.

23. Frisaldi E, Carlino E, Lanotte M, Lopiano L, Benedetti F. *Characterization of the thalamic-subthalamic circuit involved in the placebo response through single-neuron recording in Parkinson patients*. Cortex. 2014 Nov;60:3-9.

24. Frisaldi E, Piedimonte A, Benedetti F. *Placebo and nocebo effects: a complex interplay between psychological factors and neurochemical networks*. Am J Clin Hypn. 2015 Jan;57(3):267-84.

25. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from: http://www.cochrane-handbook.org/

26. Hulston CJ, Jeukendrup AE. *No placebo effect from carbohydrate intake during prolonged exercise.* Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2009 Jun;19(3):275-84.

27. Keitel A, Wojtecki L, Hirschmann J, Hartmann CJ, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A. *Motor and cognitive placebo-/nocebo-responses in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation.* Behav Brain Res. 2013 Aug 1;250:199-205.

28. Kong J, Benedetti F. *Placebo and nocebo effects: an introduction to psychological and biological mechanisms*. Handb Exp Pharmacol. 2014;225:3-15.

29. Maganaris CN, Collins D, Sharp M. *Expectancy effect and strength training: Do steroids make a difference?* The Sport Psychologist. 2000. 14: 272-278.

30. Marocolo M, Willardson JM, Marocolo IC, Ribeiro da Mota G, Simão R, Maior AS. *Ischemic Preconditioning and Placebo Intervention Improves Resistance Exercise Performance*. J Strength Cond Res. 2016 May;30(5):1462-9.

31. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. *Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review*. Phys Ther. 2008 Feb;88(2):156-75.

32. pedro.org.au (Internet). Sydney: Centre for Evidence-Based Physiotherapy, Musculoskeletal Division, The George Institute for Global Health. 1999-2016 (consultato 22 maggio 2016). Available from: http://www.pedro.org.au/italian/downloads/pedro-scale/

33. Piedimonte A, Benedetti F, Carlino E. *Placebo-induced decrease in fatigue: evidence for a central action on the preparatory phase of movement*. Eur J Neurosci. 2015 Feb;41(4):492-7.

34. Pollo A, Carlino E, Benedetti F. *Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to physical performance.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jun 27;366(1572):1790-8.

35. Pollo A, Carlino E, Benedetti F. *The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue*. Eur J Neurosci. 2008 Jul;28(2):379-88.

36. Ross R, Gray CM, Gill JM. *Effects of an Injected Placebo on Endurance Running Performance*. Med Sci Sports Exerc. 2015 Aug;47(8):1672-81.

37. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; *PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation*. BMJ. 2015 Jan 2;349:g7647.

38. Tallis J, Muhammad B, Islam M, Duncan MJ. *Placebo effects of caffeine on maximal voluntary concentric force of the knee flexors & extensors*. Muscle Nerve. 2016 Jan 28. [Epub ahead of print].

39. Testa M, Rossettini G. *Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes*. Man Ther. 2016 Apr 20. pii: S1356-689X(16)30008-X. [Epub ahead of print]

40. Tolusso DV, Laurent CM, Fullenkamp AM, Tobar DA. *Placebo Effect: Influence on Repeated Intermittent Sprint Performance on Consecutive Days*. J Strength Cond Res. 2015 Jul;29(7):1915-24.

41. Trojian TH, Beedie CJ. *Placebo effect and athletes*. Curr Sports Med Rep. 2008 Jul-Aug;7(4):214-7.

Allegati

Tabella 1

	PEDro scale Criteri di valutazione	Score
Crit. 1	I criteri di eleggibilità dei pazienti sono specificati	0-1
Crit. 2	I pazienti sono assegnati a diversi gruppi in modo random	0-1
Crit. 3	L'assegnazione al gruppo sperimentale o di controllo è celata	0-1
Crit. 4	Al baseline i gruppi sono simili rispetto ad i più importanti indicatori prognostici	0-1
Crit. 5	Attuato il cieco in tutti i pazienti	0-1
Crit. 6	Attuato il cieco in tutti i terapisti che eseguono il trattamento	0-1
Crit. 7	Attuato il cieco di tutti i valutatori che misurano uno o più outcome	0-1
Crit. 8	Le misure per uno o più outcome sono ottenute da più del 85% dei soggetti inizialmente collocati nei gruppi controllo	0-1
Crit. 9	Tutte le informazioni disponibili in uno o più outcome, sia per il trattamento sperimentale che per le condizioni di controllo, sono analizzate secondo "intention to treat"	0-1
Crit. 10	I risultati della comparazione intergruppi sono riportati per uno o più outcome	0-1
Crit. 11	È fornito il "point estimate" e le misure della variabilità di entrambi i gruppi.	0-1

Crit: criterio

Tabella 2

	Campione				Task motorio	Trattamento	Procedura di elicitazione risposta	Outcomes fisici	Outcomes fisiologici	Outcomes psicologici	Disegno studio	Risultati
	n°	Popolazione	Età media	F (%)								
Tallis_2016	14	Popolazione generale	21 +/- 0,7	0	Flesso estensione ginocchio, dinamometro isocinetico arti inferiori	Caffeina	Expectancy, suggestioni verbali	Picco di forza e forza media di fllesso-estensione ginocchio	Frequenza cardiaca, lattato ematico	Pain perception scale, RPE	Crossover design (Balanced placebo) Randomized	No effetto significativo del placebo sul task motorio
Marocolo_2015	13	Praticanti attività ricreativa	25,9 +/-4,6	0	Leg extension: esercizio di resistenza	Precondizionamento ischemico	Expectancy, suggestioni verbali	N° di ripetizioni	Lattato ematico	RPE, PRS	Crossover design Randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio - n° di riperizioni
Tolusso_2015	10	Popolazione generale	22,2 +/-2,4	0	Running-based Anaerobic Sprint Test (RAST)	Composti energetici per migliorare il recupero*	Expectancy, suggestioni verbali	Picco di potenza, potenza media, picco di velocità, velocità media	Lattato ematico	RPE, VAS (dolore)	Crossover design No randomized (counterbalanced)	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - picco di potenza - potenza media
Ross_2015	19	Atleti di endurance	25,7 +/-6,8	0	Corsa 3 km	OxyRBX (Eritropoietina umana ricombinante)* - iniezione	Expectancy, suggestioni verbali	Tempo	Frequenza cardiaca, parametri ematologici	RPE, intervista per valutazione qualitativa delle percezioni e dell'esperienza	Crossover design Randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - tempo
Broatch_2014	30	Praticanti attività ricreativa	24 +/- 5	0	Massima contrazione volontaria isometrica del quadricipite (MVC)	Immersione in acqua fredda per il recupero	Expectancy, suggestioni verbali	Picco e media MVC (Massima contrazione isometrica volontaria)	Parametri ematologici, circonferenza coscia,	Questionario sulle credenze, questionari su percepito recupero, prontezza mentale, fatica, vigore, sonnolenza, dolore muscolare, tolleranza e soglia di dolore	Parallel design Randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - questionario su percepito recupero - prontezza mentale PR - picco MVC (PR, 1h, 48h) - media MVC (PR, 1h, 48h)

Fiorio_2014	60	Popolazione generale	21,6 +/-3,4	48,3	Premere un pistone con il dito indice	TENS*	Expectancy, suggestioni verbali e Conditioning, amplificazione del feedback visivo	Forza	Ampiezza potenziali motori evocati (stimolazione magnetica transcranica), elettromiografia di superficie	Senso di forza (VAS), sensazione di sforzo (Borg), aspettativa di cambiamento (NRS), giudizio sull'efficacia (VAS)	Parallel design No randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - forza (>conditioning) - ampiezza potenziali motori evocati
Bottoms_2014	12	Popolazione generale	25,3 +/-4,4	0	Incremental arm crank ergometry	Composto energetico per migliorare la performance *	Expectancy, suggestioni verbali	Picco di potenza al minuto	Consumo di ossigeno, frequenza cardiaca, ventilazione al minuto, rapporto di scambio respiratorio	RPE locale e centrale, credenze sul grado di influenza del placebo sul task motorio	Crossover design Randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - peak minute power - RPE locale - credenze sul grado di influenza del placebo
Duncan_2010	12	Atleti	22,2 +/-2,4	0	Wingate test: performance anaerobica ad alta intensità e breve tempo al cicloergometro	Caffeina	Expectancy, suggestioni verbali	Picco di potenza, potenza media	Picco di frequanza cardiaca, picco di lattato ematico	RPE, indice sulla fatica	Crossover design (balanced placebo) Randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - picco di potenza - RPE
Hulston_2009	10	Ciclisti di endurance allenati	28 +/- 8	0	Prova di endurance al cicloergometro	Soluzione di carboidrati ed elettroliti	Expectancy, assenza di suggestioni verbali (solo "falsa comunicazione" del trattamento somministrato)	Potenza, tempo	Consumo di ossigeno, rapporto di scambio respiratorio, ossidazione dei carboidrati totale, ossidazione dei grassi totale, metaboliti nel plasma	NR	Crossover design Randomized	No effetto significativo del placebo sul task motorio
Pollo_2008	44	Popolazione generale (studenti)	21,70	0	Leg extension: ripetizioni a esaurimento	Caffeina*	Exp. 1: Expectancy, suggestioni verbali Exp. 2: Conditioning, alleggerito peso da sollevare nelle sessioni condizionanti	N° di ripetizioni, lavoro totale	NR	RPE	Parallel design Randomized	Exp. 1: Effetto significativo del placebo sul task motorio: - lavoro totale Exp. 2: Effetto significativo del placebo sul task motorio: - lavoro totale - RPE

Foad_2007	14	Ciclisti livello agonistico	43 +/- 7	0	Prova di 40 km su cicloergometro	Caffeina	Expectancy, suggestioni verbali e scritte	Potenza	Frequenza cardiaca, lattato ematico, massimo consumo di ossigeno	NR	Crossover design (balanced placebo – Ripetizione baseline) No randomized	No effetto significativo del placebo sul task motorio
Beedie_2006	7	Ciclisti ben allenati	30 +/- 11	0	Prova di 10 km su cicloergometro	Caffeina*	Expectancy, suggestioni verbali: ricevere placebo o caffeina a due differenti dosi	Potenza	Consumo di ossigeno, frequenza cardiaca, lattato ematico	Questionario su effetto percepito della caffeina e sulla performance, intervista post-studio	Crossover design Randomized (post-baseline trial)	No effetto significativo del placebo sul task motorio, solo tendenza nell'outcome potenza
Maganaris_2000	11	Sollevatori di pesi di livello nazionale	21	0	Bench press, dead lift, squat con sollevamento pesi	Steroidi anabolizzanti*	Expectancy, suggestioni verbali	Massima forza prodotta	NR	Intervista sull'esperienza della somministrazione della sostanza	Crossover design No randomized	Effetto significativo del placebo sul task motorio: - massima forza prodotta

F (%): percentuale di soggetti di sesso femminile; *: Non viene somministrato alcun trattamento attivo; RPE: Rating of Perceived Exertion; PRS: Percived Recovery Status scale; NR: Non Riportato; VAS: Visual Analogical Scale; PR: Post Recovery; TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation

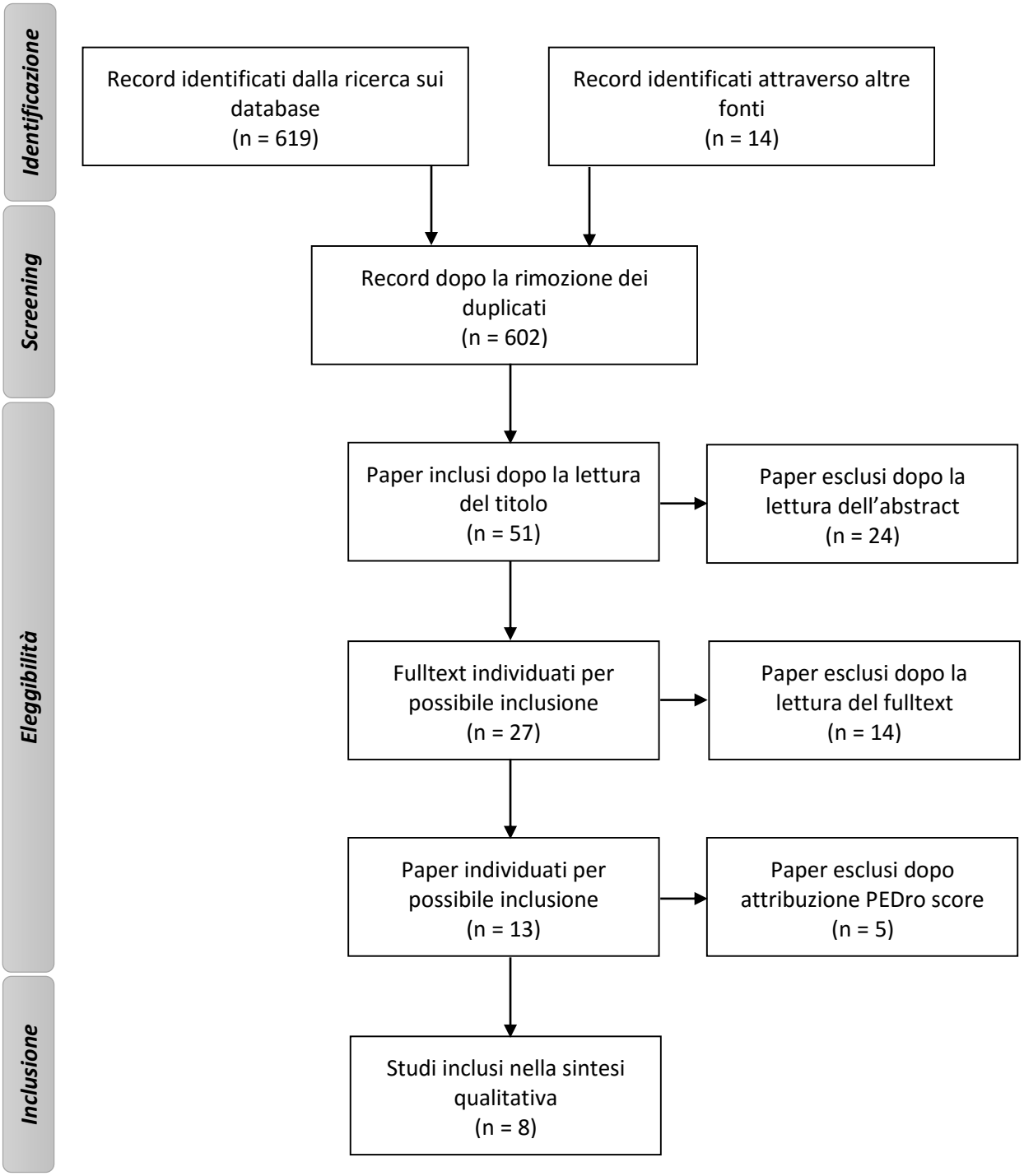
Tabella 3

		Items PEDro scale											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOT
Studi	Marocolo_2015	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
	Ross_2015	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	6
	Broatch_2014	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
	Fiorio_2014	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	6
	Bottoms_2014	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7
	Duncan_2010	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
	Hulston_2009	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7
	Pollo_2008	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	7

Figura 1

PRISMA 2009 Flow Diagram

Flow chart del processo di selezione degli studi



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *P*referred *R*eporting *I*tems for *S*ystematic Reviews and *M*eta-*A*nalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 2

			Studi							
			Marocolo_2015	Ross_2015	Broatch_2014	Fiorio_2014	Bottoms_2014	Duncan_2010	Hulston_2009	Pollo_2008
Fonti di bias	Selection	1. Criteri di eleggibilità								
		2. Assegnazione random gruppi				■				
		3. Gruppi simili alla baseline	■	■	■	■	■	■	■	■
	Other	4. Cieco dei partecipanti allo studio								
	Performance	5. Cieco dei ricercatori	■		■		■	■		
		6. Cieco dei ricercatori	■	■	■	■	■	■	■	■
	Detection	7. Cieco dei valutatori	■		■	■		■	■	■
	Attrition	8. Analisi secondo “intention to treat”		■						
		9. Misure di outcome per più lell’85% dei soggetti		■						
		10. Comparazione intergruppi per uno o più outcome								
		11. Presenza di “point estimate” e misure di variabilità								
		Punteggio totale	6	6	6	6	7	6	7	7