



Università degli Studi di Genova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2010/2011

Campus Universitario di Savona

Implicazioni cliniche dell'effetto placebo nella terapia manuale in pazienti con dolore muscoloscheletrico

Candidato:

Valentina Brachet

Relatore:

Marco Testa

INDICE

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1 CENNI STORICI	4
1.2 MECCANISMI DELL'EFFETTO PLACEBO	5
1.3 ASPETTI ETICI DELL'EFFETTO PLACEBO	12
1.4 IMPLICAZIONI CLINICHE DELL'EFFETTO PLACEBO	12
2. MATERIALI E METODI	16
3. RISULTATI	18
4. DISCUSSIONE	34
4.1 SETTING CLINICO PSICOSOCIALE	35
4.2 IL RUOLO DELL'ASPETTATIVA E DEL CONDIZIONAMENTO	36
4.3 CONSIDERAZIONI ETICHE	41
5. CONCLUSIONI	42
5.1 STRATEGIE CLINICHE DELL'EFFETTO PLACEBO	42
5.2 IL PLACEBO COME ARTE DELLA MEDICINA	50
6. KEY POINTS	52
7. BIBLIOGRAFIA	53
Allegato 1. VADEMECUM DEL FISIOTERAPISTA	57
Allegato 2. TABELLE DI INCLUSIONE	59
Allegato 3. TABELLE DI ESCLUSIONE	64

ABSTRACT

Background. I meccanismi neurofisiologici attraverso i quali la terapia manuale inibisce il dolore muscoloscheletrico sono numerosi e legati all'interazione tra l'intervento terapeutico, il paziente, il professionista e il setting clinico. Il placebo è convenzionalmente ritenuto un intervento inerte; la recente letteratura dimostra che è un agente ipoalgesico attivo.

Obiettivi. Ricercare in letteratura evidenze scientifiche sul ruolo dell'effetto placebo nella riduzione del dolore in condizioni cliniche e sperimentali. Il fine ultimo è quello di elaborare strategie cliniche per il terapeuta manuale per massimizzare l'effetto dell'intervento terapeutico in pazienti con dolore muscoloscheletrico.

Materiali e metodi. La ricerca è stata condotta consultando la banca dati MedLine. Le parole chiave impiegate sono: "placebo", "placebo effect", "placebo analgesia", "clinical practice", "context effect", "expectation", "conditioning", "pain", "manual therapy". Sono stati inclusi articoli in lingua inglese o italiana, pubblicati negli ultimi dieci anni sulla specie umana. Solo una stringa condotta sulla specie animale.

Risultati. Nei 23 articoli inclusi nella revisione la risposta placebo si manifesta in situazione di dolore sperimentale (soggetti sani) e clinico (LBP cronico, IBS). In 4 studi emerge l'importanza del contesto psicosociale e della relazione terapeuta-paziente. L'aspettativa indotta da suggestioni verbali positive o negative ed il condizionamento rappresentano i meccanismi principali dell'effetto placebo analizzati in 13 studi. Altri fattori determinanti sono l'apprendimento attraverso l'osservazione sociale, l'atteggiamento negativo del paziente e la variabilità genetica. In 2 studi si sostiene l'eticità della risposta placebo senza influenze negative sulla relazione con il paziente.

Conclusioni. Nonostante la necessità di una maggior ricerca in ambito clinico, si conferma il potenziale terapeutico dell'effetto placebo, del setting di trattamento e della relazione terapeuta-paziente, elementi da considerare da parte del terapeuta manuale. Futuri studi richiedono l'elaborazione di strategie cliniche volte a massimizzare l'effetto placebo, nel rispetto dei principi etici, per ridurre il dolore nei pazienti muscoloscheletrici.

1. INTRODUZIONE

Da sempre il termine “placebo” è stato definito come una sostanza o una procedura clinica inerte ed si è considerato l’“effetto placebo” come il risultato della somministrazione del placebo stesso. Infatti quest’ultimo era visto come un artefatto clinico da scartare per testare l’efficacia di una terapia farmacologica e non, come un fattore che doveva essere eliminato per capire se il trattamento medico sotto test era più o meno efficace del gruppo placebo.¹

Secondo gli studi sperimentali condotti negli ultimi quindici anni, è necessario ridefinire il termine “placebo” e shiftare l’attenzione dalla credenza di sostanza *inerte* o di procedura sham, quindi incapace di elicitare un effetto, al concetto di un intervento placebo *attivo*, somministrato in un certo contesto e in grado di condizionare la mente del paziente.²

Il vero effetto placebo è una risposta psicobiologica, che si verifica nel cervello del paziente dopo la 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 (Price et al, 2008).

E’ un fenomeno attribuibile ad ogni intervento terapeutico: quando un trattamento attivo viene somministrato, l’outcome clinico complessivo dipende sia dall’effetto specifico del trattamento stesso, sia dal contesto in cui esso viene somministrato.

Il contesto psicosociale che circonda il paziente è il prodotto dell’interazione tra il paziente stesso, il terapeuta e il setting clinico. Proprio per questo l’intervento placebo viene progettato per simulare un contesto terapeutico, in modo che l’effetto che ne consegue, appunto l’effetto placebo, sia attribuibile al modo in cui il contesto influenza la mente, il corpo e il comportamento del paziente.³

Per comprendere in modo più accurato l’elusivo fenomeno dell’effetto placebo, molti autori suggeriscono di riconcettualizzarlo come “contextual healing” (“guarigione di contesto”), ovvero un’espressione della guarigione prodotta o ottenuta dal setting clinico, dall’interazione tra il paziente ed il terapeuta, da distinguere dall’effetto specifico dell’intervento terapeutico.⁴

Diversi fattori giocano un ruolo nel “contextual healing”, come le condizioni dell’ambiente clinico, le caratteristiche cognitive, emozionali ed affettive del paziente e del terapeuta, il rituale di somministrazione del trattamento.

La medicina attuale, animata dalla ricerca della specifica efficacia terapeutica, ha lasciato avvolta nel mistero l’“arte della medicina”: ora promessa della ricerca scientifica è quella di indagare in che modo i fattori contestuali influenzano l’outcome terapeutico e di accrescere così l’efficacia della cura del paziente.

1.1 CENNI STORICI

Il termine “placebo” compare per la prima volta in una traduzione della prima parola della nona riga del salmo 116, interpretata in modo scorretto da San Girolamo, il quale invece di “io camminerò verso il Signore”, scrisse “io farò piacere al Signore” (“I will please the Lord”). Nel XIII secolo questo verso veniva intonato nei canti di persone assoldate per partecipare ai riti funebri e, da quelle emozioni espresse a pagamento, il vocabolo “placebo” conserva ancora oggi il sapore ambiguo della menzogna detta a fin di bene.

Inoltre nel XIV secolo, in *Canturbery Tales*, Chaucer chiama “Placebo” il suo cortigiano lusinghiero e ruffiano.

Tentativi di controlli placebo iniziano nel XVI secolo quando i cattolici “progressisti” cercano di screditare gli esorcismi praticati negli ambienti religiosi più retrogradi. Nel 1784 la commissione scientifica della corte di Luigi XVI, composta da Benjamin Franklin e Antoine Lavoiser, ha il compito di stabilire se il mesmerismo o magnetismo animale abbia realmente un beneficio terapeutico. Suddividendo i pazienti in due gruppi e somministrando oggetti trattati o meno con il fluido mesmerico, un paziente sviene al contatto con una pianta che crede mesmerizzata, anche se in realtà non lo è, mentre non reagisce al contatto con un albero, trattato con il fluido, senza che lui lo sappia. La commissione conclude che nel fluido non esista alcun agente curativo e che ogni effetto sia dovuto all’immaginazione.

Un più grande interesse per il placebo inizia dopo la Seconda Guerra Mondiale, con la diffusione del placebo nel trial clinico randomizzato (RCT). Nel 1955 Henry Beecher pubblica *“The powerful placebo”*, una proto-metanalisi sviluppata dall’osservazione empirica dell’effetto placebo sul fronte di guerra. Di servizio al fronte, il colonnello chiede ad ogni soldato se desidera ricevere morfina e il 75% declina l’offerta, grazie alla capacità dei soldati

di sentire meno dolore, come meccanismo di difesa dallo scampato pericolo e come aspettativa positiva per la sopravvivenza.

Da questo momento in poi gli studiosi iniziano a indagare che cosa accade nel cervello quando si attiva l'effetto placebo e a valutare l'efficacia delle medicine con sperimentazioni cliniche che comprendono un composto inerte, in modo da "distinguere gli effetti farmacologici da quelli prodotti dalla suggestione", come Beecher stesso ha auspicato.^{3,5}

1.2 MECCANISMI DELL'EFFETTO PLACEBO

Pur essendo l'effetto placebo un reale fenomeno psicobiologico, bisogna riconoscere che il miglioramento clinico che ne consegue può essere attribuito anche ad una vasta gamma di fattori, come la remissione spontanea (la cosiddetta storia naturale della malattia), la regressione delle medie (fenomeno statistico dovuto al bias di selezione), bias clinici del paziente e del terapeuta, co-interventi, l'effetto Hawthorne, l'effetto Pigmalione (Figura 1).¹ Quindi a livello metodologico, prima di discutere e di indagare l'effetto placebo, bisogna escludere altre variabili dell'outcome clinico placebo-relato.

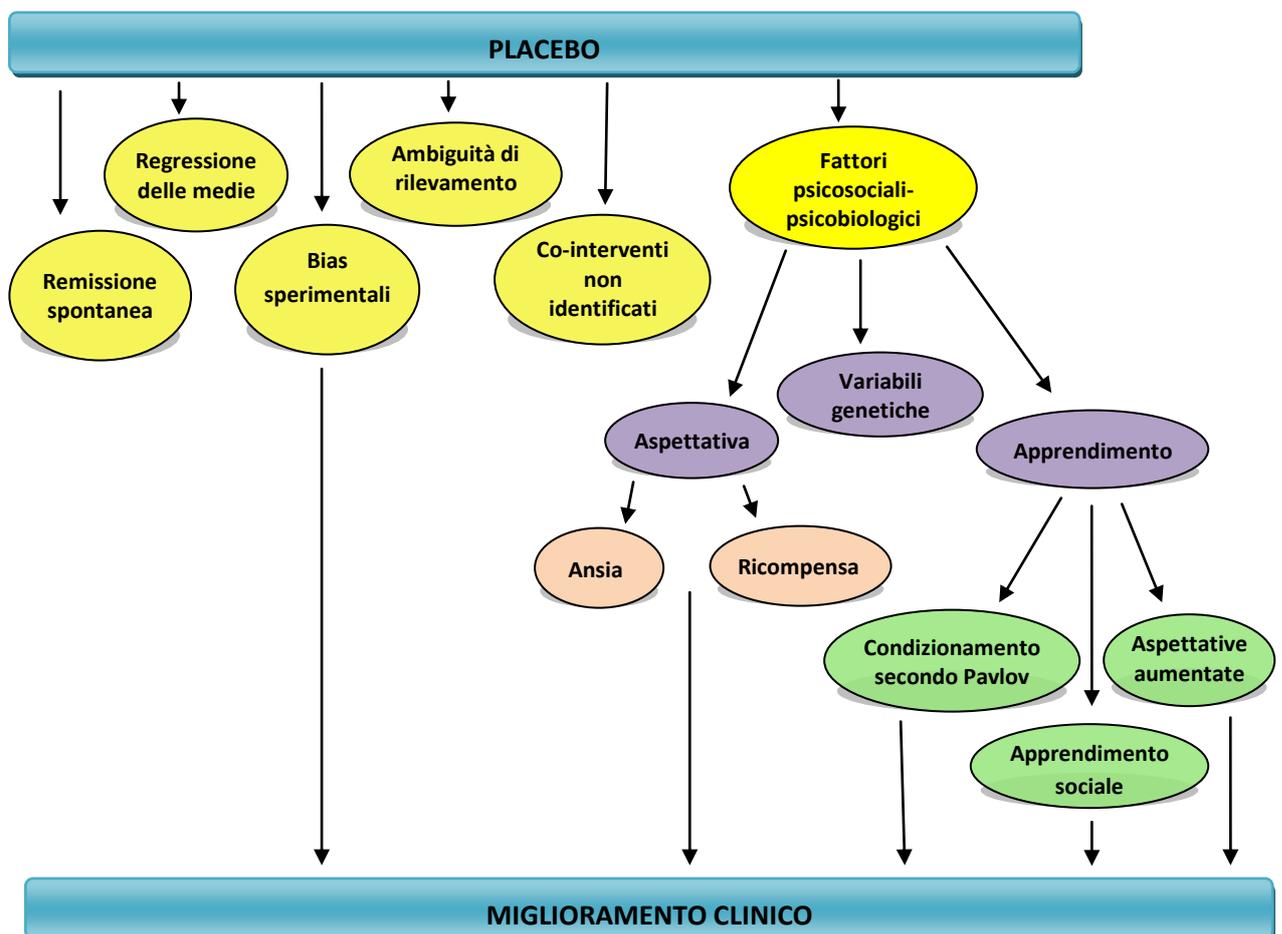


Figura 1: dopo la somministrazione di un placebo, un miglioramento clinico può avvenire per diversi fattori, tra cui selezioniamo quelli psicosociali e psicobiologici che rappresentano il reale effetto placebo.

Inoltre non esiste un solo effetto placebo ma diversi, sviluppati in diverse condizioni mediche e nei vari sistemi o apparati dell'uomo (Figura 2).³ Tra questi si sottolinea il ruolo del placebo in ogni outcome clinico correlato a qualsiasi tipologia di dolore, includendo anche quello di origine muscoloscheletrica.

L'entità dell'effetto placebo dipende da diversi meccanismi, sia di tipo psicologico sia di tipo neurobiologico, che ora andremo ad affrontare brevemente.

PATOLOGIA/SISTEMA	MECCANISMI	RIFERIMENTI
Dolore	Attivazione di oppioidi endogeni e dopamina (placebo). Attivazione di CCK e inibizione della dopamina (nocebo)	Levine et al 1978, Benedetti 1996, Amanzio e Benedetti 1999, Benedetti et al 1997, 2006; Scott et al 2008
Morbo di Parkinson	Attivazione della dopamina nello striato e variazioni di attività dei neuroni nei gangli della base e talamo	de la Fuente-Fernandez et al 2001, Benedetti et al 2004, 2009
Depressione	Variazioni dell'attività elettrica e metabolica in diverse regioni corticali (nucleo striato ventrale)	Leuchter et al 2002, Mayberg et al 2002
Ansia	Variazioni dell'attività della corteccia orbitofrontale e del cingolo anteriore. Varianti genetiche della proteina di trasporto della serotonina e del triptofano idrossilasi 2	Petrovic et al 2005 Fumark et al 2008
Dipendenza	Variazioni dell'attività metabolica in diverse regioni corticali	Volkow et al 2003
Risposta autonoma a DBS (deep brain stimulation)	Variazione dell'attività neurale nelle regioni limbiche	Lanotte et al 2005
Sistema cardiovascolare	Riduzione dell'attività β -adrenergica del cuore	Pollo et al 2003
Sistema respiratorio	Condizionamento dei recettori oppioidi nei centri respiratori	Benedetti et al 2009
Sistema immunitario	Condizionamento di mediatori immunitari (IL-2, IFN- γ , linfociti)	Ader et al 1975 Goebel et al 2002
Sistema endocrino	Condizionamento di ormoni (cortisolo, ormone della crescita)	Benedetti et al 2003
Performance fisica e motoria	Attivazione di oppioidi endogeni e incremento del lavoro muscolare	Benedetti et al 2007 Pollo et al 2008
Malattia di Alzheimer	Riduzione del controllo esecutivo prefrontale e della connessione delle aree prefrontali	Benedetti et al 2006

Figura 2: *i principali meccanismi placebo, presenti in diversi sistemi o apparati ed indagati in diverse condizioni cliniche.*

MECCANISMI PSICOLOGICI

Dal punto di vista psicologico, una moltitudine di meccanismi contribuiscono all'effetto placebo ed includono l'aspettativa, il condizionamento, l'apprendimento, la memoria, la motivazione, il somatic focus (la consapevolezza dei propri sintomi), la ricompensa, la riduzione dell'ansia.

Un meccanismo fondamentale consiste nell'aspettativa (*expectation*) di un futuro outcome, ovvero ciò che l'individuo crede che gli accadrà, conseguente alla somministrazione del placebo e finalizzata a preparare il proprio corpo ad anticipare un evento per meglio adattarsi ad esso. Suggestioni e stimoli verbali possono modularne l'entità e portare ad una rivalutazione cognitiva del comportamento più appropriato al futuro outcome, provocando un'aspettativa positiva o negativa.³

Ad esempio, ad un partecipante in uno studio sperimentale in cui veniva indotto dolore, viene somministrata una crema placebo ad uso topico nel contesto di due stimoli differenti: il primo afferma che la crema è inerte e non avrà alcun effetto, il secondo che la crema è un potente antidolorifico. Quest'ultimo ha manifestato una maggior ipoalgesia placebo-relata.⁶ Un incremento dell'aspettativa presenta una maggior risposta analgesica placebo-relata, così come è presente anche a livello di altre condizioni dell'individuo, come il desiderio, l'emozione, l'ansia.

Vale la pena sottolineare come in situazioni di iperalgesia indotta dall'ansia, l'ansia riguarda il dolore stesso, mentre nell'analgesia indotta da uno stress, l'ansia è rivolta verso l'agente stressogeno, in modo da shiftare l'attenzione dal dolore verso lo stimolo minaccioso proveniente dal contesto. Nel primo caso la relazione tra l'ansia anticipatoria e l'aumento del dolore è dipendente dal sistema colecistichinina (CCK), mentre nel secondo caso l'analgesia come condizione di arousal verso una situazione stressogena ambientale è indotta dal sistema oppioidi endogeni.

In ultimo l'aspettativa riguarda anche i meccanismi coinvolti nel fenomeno della gratificazione, basati sul sistema dopaminergico.⁷

Un altro importante meccanismo dell'effetto placebo è il condizionamento (*conditioning*), dove uno stimolo condizionato (neutro come può essere il placebo), diventa efficace nel ridurre il sintomo presente se viene associato ripetitivamente ad uno stimolo incondizionato (principio attivo del trattamento). Il condizionamento è collegato al fenomeno dell'apprendimento associativo ed è stato dimostrato sia negli animali, sia negli uomini: Herrnstein nel 1962 scopre che l'iniezione di scopolamina induce alterazioni motorie nel topo, che avvengono anche dopo l'iniezione sostitutiva di una soluzione salina.¹

In aggiunta al classico condizionamento, altri processi di apprendimento influenzano l'effetto placebo, come quelli legati all'esperienza passata e all'osservazione sociale, ovvero a come gli individui in una società imparano l'uno dall'altro attraverso l'osservazione e l'imitazione.³ L'interazione tra l'aspettativa e i meccanismi di condizionamento rimane un'area di futura ricerca per esplorare le implicazioni cliniche derivanti. Sebbene il condizionamento classico si manifesti in meccanismi automatici inconsci, esso può essere reinterpretato in termini cognitivi, per cui l'apprendimento non dipende semplicemente dall'associazione automatica dello stimolo condizionato con quello incondizionato, ma dall'informazione veicolata dallo stimolo condizionato (Rescorla, 1988). Quest'ultima può derivare da una precedente esperienza, positiva o negativa, di risultato terapeutico.

Expectation e *conditioning* sono quindi strettamente correlati: secondo la recente letteratura l'aspettativa si manifesta per prima ed il condizionamento ne consegue, in base al successo della prima esperienza.

Pertanto l'effetto placebo è un fenomeno di apprendimento, basato su diversi meccanismi, dal condizionamento inconscio a quello cognitivo, costruito e rinforzato dall'aspettativa dell'individuo.

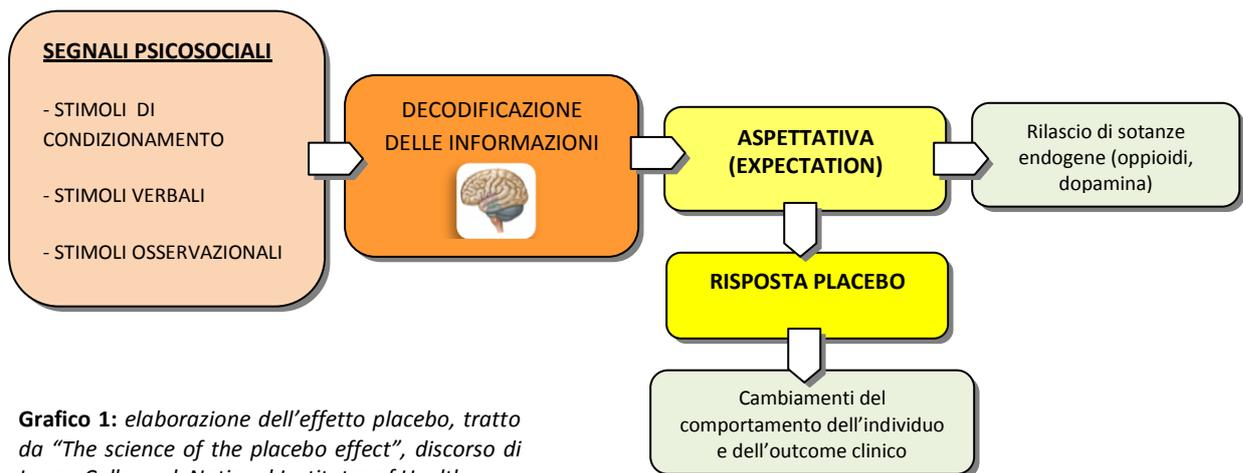


Grafico 1: elaborazione dell'effetto placebo, tratto da "The science of the placebo effect", discorso di Luana Colloca al National Institutes of Health

MECCANISMI NEUROBIOLOGICI

Dal punto di vista neurobiologico, come abbiamo già sottolineato, esistono multipli effetti placebo, che si manifestano nei vari sistemi fisiologici sia in soggetti sani, sia in pazienti con diverse condizioni cliniche.

La trasmissione del dolore viene inibita dal sistema discendente di modulazione del dolore, che origina nella corteccia cerebrale. Diverse aree cerebrali vengono attivate dalla somministrazione del placebo, come la corteccia anteriore cingolata e la corteccia prefrontale dorso laterale.⁹

Questa attivazione si estende a tutto il sistema modulatore del dolore discendente, coinvolgendo l'ipotalamo, il grigio periacqueduttale e il midollo rostroventromediale, per discendere sino al midollo spinale in cui avviene l'inibizione del corno dorsale.¹

Studi di neurofarmacologia hanno mostrato che questo sistema è correlato agli oppioidi, poiché gli antagonisti degli oppioidi bloccano l'analgesia placebo e, attraverso studi PET *in vivo*, il legame recettoriale ha mostrato un'attivazione dei recettori μ per gli oppioidi (Figura 4).

Vi è inoltre un coinvolgimento del sistema di gratificazione dopaminergico, in cui i neuroni dopaminergici nell'area ventrale tegmentale proiettano al nucleo accumbens.

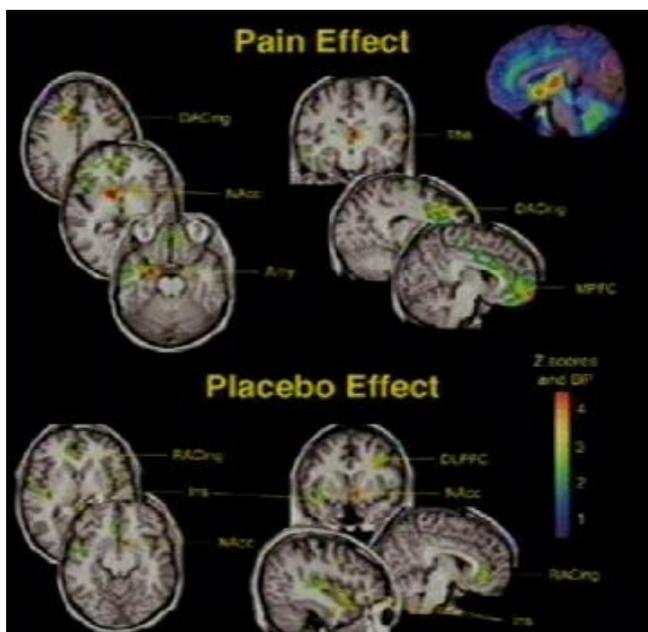


Figura 4: effetto placebo nell'attivazione dei recettori μ per gli oppioidi, segnalati nella corteccia prefrontale dorso laterale sinistra (DLPFC), nella corteccia anteriore cingolata (RACCing), nel nucleo accumbens sinistro (NAcc) e nell'insula anteriore destra (Ins).

Ricerche minori sono state indirizzate verso l'effetto nocebo, fenomeno opposto dell'effetto placebo, principalmente a causa di limitazioni etiche che emergono durante la somministrazione del nocebo, caratterizzata da induzione di aspettative negative.

La CCK gioca un importante ruolo nella nocebo iperalgesia, attraverso i meccanismi di anticipazione dell'ansia, così come è stata evidenziata una disattivazione della dopamina nel nucleo accumbens durante la nocebo iperalgesia, fatto che indica il coinvolgimento di neurotrasmettitori diversi.³

Inoltre uno studio di neuroimmagine sull'effetto nocebo ha dimostrato una differente attivazione cerebrale rispetto l'effetto placebo, che include l'ippocampo e le regioni coinvolte nell'anticipazione dell'ansia.¹⁰

Un'eventuale perdita dei meccanismi neurobiologici del placebo, correlati allo stato cognitivo e alle connessioni funzionali tra le aree cerebrali, può avere conseguenze cliniche significative, come è stato dimostrato recentemente in pazienti affetti dal Morbo di Alzheimer. Nello studio i pazienti vengono valutati in stadio iniziale e dopo un anno per vedere se la componente placebo della terapia (un fattore del farmaco sempre presente che rende migliore la prognosi complessiva rispetto ai miglioramenti prodotti dal mero principio farmacologico intrinseco) viene danneggiata dalla malattia.

Si osserva così la perdita di connettività dei lobi prefrontali con il resto del cervello e una ridotta componente placebo nel trattamento antidolorifico, con la necessità di un incremento della dose per mantenere un'adeguata analgesia.¹¹

VARIAZIONI GENETICHE

Un problema centrale nelle ricerche sul placebo è valutare quando un individuo in cui il placebo funziona possieda una o più specifiche caratteristiche che possano in maniera affidabile identificarlo a priori come un "placebo responder" con importanti implicazioni sia per gli studi sperimentali sia per l'ottimizzazione di una terapia personalizzata.

I risultati sino ad ora sono stati molto inconclusivi e molte variabili proposte (demografiche, psicosociali, di personalità, comportamentali) sembrano avere un ruolo, ma non in forma significativa tra i differenti studi.

Tuttavia sono state osservate alcune variabili genetiche responsive al trattamento placebo, collegate alla serotonina in pazienti con disturbi psichiatrici e alle monoammine nella Depressione maggiore; in ogni caso sono necessarie ulteriori ricerche.²

1.3 ASPETTI ETICI DELL'EFFETTO PLACEBO

L'uso del placebo è ancora dibattuto sia nella pratica clinica, sia nel campo della ricerca, a causa del potenziale danno legato alla mancanza di un'appropriata cura medica per il paziente o alla sfiducia risultante dall'inganno della somministrazione.

Secondo la *Dichiarazione di Helsinki*, i partecipanti devono essere informati riguardo gli obiettivi e i metodi dello studio, firmando il consenso informato, così come l'uso del placebo nel trial clinico è permesso solo in due specifiche situazioni: quando non esiste alcun intervento terapeutico dimostrato o quando il placebo è necessario per stabilire l'efficacia o la sicurezza di un intervento sperimentale, non mettendo a rischio il partecipante allo studio.¹²

Tuttavia l'uso del placebo nella pratica clinica è una questione tutt'ora aperta. Qualsiasi considerazione etica richiede prima la conoscenza del rilievo e dell'importanza clinica dell'effetto placebo. Come è stato dimostrato, è un fenomeno attribuibile a qualsiasi intervento clinico e l'influenza del contesto psicosociale circostante, includendo la relazione paziente-terapeuta ed il rituale di somministrazione, può venire amplificata in modo da determinare un incontro clinico supportivo, che riduce l'ansia e promuove aspettative positive insieme ad una veritiera informazione dei benefici attesi.

E' necessaria ulteriore ricerca clinica per esplorare nuove tecniche non illusorie ed ingannevoli per la somministrazione di trattamenti, finalizzati a promuovere l'effetto placebo.³

1.4 IMPLICAZIONI CLINICHE DELL'EFFETTO PLACEBO

Per comprendere ancora meglio l'efficacia dell'effetto placebo nella pratica clinica, si espone in breve il paradigma "scoperto-nascosto" (open-hidden paradigm).¹³

In condizione sperimentale viene somministrato un trattamento sia in modo abituale (somministrazione "open"), dove è presente il contesto psicosociale circostante, sia in modo nascosto (somministrazione "hidden"), dove il trattamento viene somministrato senza la consapevolezza del paziente. Ad esempio nel caso di una cura farmacologica, il clinico inietta il farmaco sotto la vista del paziente, associato ad interazioni verbali e contestuali. Mentre

nella somministrazione nascosta, il farmaco viene iniettato attraverso una pompa endovenosa, in assenza del clinico e del contesto terapeutico, dove il paziente è consapevole che ad un certo punto riceverà il farmaco, ma non sperimenterà la componente data dall'aspettativa e dagli altri fattori contestuali.

In diverse condizioni cliniche di dolore, la somministrazione "hidden" risulta essere meno



efficace della somministrazione "open", quindi quando il paziente è completamente inconsapevole della somministrazione del farmaco rispetto alla pratica clinica di routine.

Poiché la somministrazione "hidden" rimuove il contesto psicosociale del trattamento, questo paradigma definisce la componente placebo come la differenza tra le somministrazione scoperta e nascosta, sebbene il placebo di per sé non venga somministrato.

Di conseguenza l'outcome clinico di qualsiasi intervento terapeutico combina l'azione fisiologica specifica dell'intervento e il contesto psicosociale, in cui esso viene effettuato. Quest'ultimo rappresenta la componente placebo. (Figura 5)

Figura 5: qualsiasi trattamento nella pratica clinica ha un effetto specifico e non specifico. L'effetto aspecifico è dato dalla consapevolezza che il trattamento venga somministrato. L'efficacia del trattamento attivo può essere valutata sia eliminando l'effetto specifico (studio placebo), sia eliminando gli effetti non specifici (somministrazione nascosta).

Essendo l'effetto placebo un fenomeno psicobiologico da considerare in ogni outcome clinico collegato al dolore, si ipotizza un ruolo fondamentale del placebo anche in condizioni di dolore muscoloscheletrico.

La terapia manuale rappresenta un intervento terapeutico efficace per individui affetti da disturbi muscoloscheletrici, anche se i meccanismi attraverso i quali condiziona gli outcome clinici sono numerosi e non ancora molto chiari.

Bialosky et al.¹⁴ propongono un modello comprensivo dei meccanismi biomeccanici e neurofisiologici che entrano in gioco durante il trattamento del dolore muscoloscheletrico, sia a livello periferico, sia a livello spinale e sovrastipale: l'outcome clinico finale sarà dato da un effetto specifico del trattamento stesso e da un effetto aspecifico, legato anche alle componenti del placebo e dell'aspettativa (Figura 6).

In un intervento di terapia manuale l'effetto placebo coincide con il contesto psicosociale, costituito dal paziente, dal clinico, dal setting e dall'interazione di questi fattori (Grafico 2).

Di conseguenza esso deve essere considerato un potenziale meccanismo attraverso il quale la terapia manuale incrementa l'outcome clinico in condizioni di dolore muscoloscheletrico, tentando di massimizzare la risposta placebo, nel rispetto dei principi etici.¹⁵

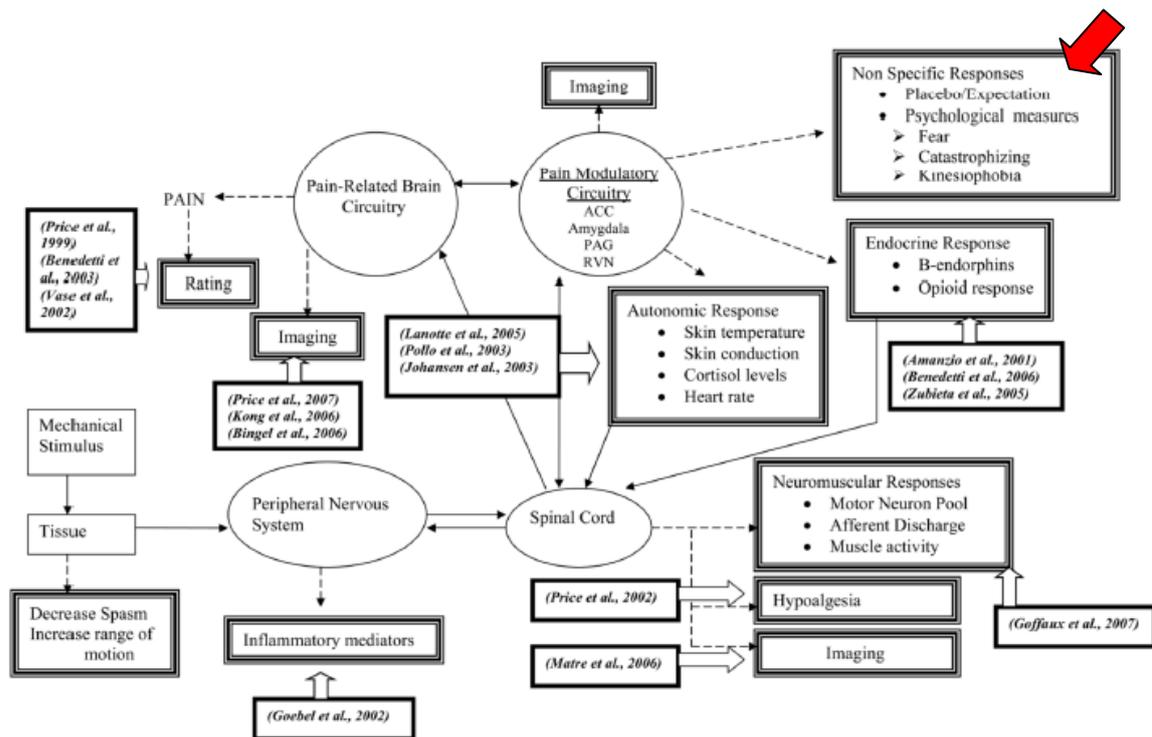


Figura 6: modello comprensivo dei meccanismi di modulazione del dolore muscoloscheletrico, dove si illustra attività neurofisiologica simile, sia nel placebo sia nell'aspettativa di beneficio clinico, come risposta di effetto aspecifico di un intervento di terapia manuale.



Figura 7: rappresentazione dell'effetto placebo come effetto aspecifico e componente di outcome clinico in condizione di dolore muscoloscheletrico, rappresentato dal contesto psicosociale dell'intervento terapeutico

Partendo da tale presupposto, l'obiettivo della tesi è di:

- ricercare in letteratura le evidenze scientifiche presenti sul potenziale ruolo dell'effetto placebo nella riduzione del dolore in diverse condizioni cliniche e sperimentali;
- elaborare successivamente strategie cliniche, rivolte al terapista manuale, per massimizzare l'effetto all'interno dell'intervento terapeutico in pazienti con dolore muscoloscheletrico.

2. MATERIALI E METODI

La ricerca bibliografica è stata condotta utilizzando la banca di dati di MedLine (PubMed). Imponendo limiti alla ricerca sono stati presi in considerazione solo articoli in lingua inglese o italiana, degli ultimi 10 anni che trattassero di specie umana; solo una stringa di ricerca è stata effettuata sulla specie animale.

Nella stringa di ricerca sono state utilizzate parole chiave quali:

- ✓ placebo
- ✓ placebo effect
- ✓ placebo analgesia
- ✓ clinical practice
- ✓ context effect
- ✓ expectation
- ✓ conditioning
- ✓ pain
- ✓ manual therapy

Le combinazioni di key words inserite insieme agli operatori booleani nelle stringhe di ricerca sono le seguenti:

- (“placebo effect” OR “placebo analgesia”) AND “clinical practice” = n 83
- “placebo” AND “context effect” = n 5
- “placebo effect” AND (“expectation” OR “conditioning”) = n 174
- “placebo” AND “pain” AND manual therapy” = n 31
- “placebo effect” AND “conditioning” AND Animals [Mesh] = n 36

Una prima selezione degli articoli così trovati è stata eseguita sulla base del titolo e in particolare della rilevanza dell’abstract ai fini dell’individuazione dell’effetto placebo, dei suoi meccanismi e dell’analisi delle sue implicazioni in condizioni sperimentali e cliniche. In più gli articoli che si sono ripresentati in più di una ricerca sono stati considerati una sola volta.

Una seconda selezione dei restanti studi è stata effettuata dopo una lettura completa degli articoli. Poiché lo scopo della ricerca è di indagare l'effetto placebo e le sue implicazioni cliniche nei pazienti con dolore muscoloscheletrico, sono stati inclusi gli studi che analizzano i meccanismi psicosociali dell'effetto placebo in condizione di dolore in diverse situazioni cliniche e sperimentali, prendendo in considerazione trial clinici controllati randomizzati e non e revisioni della letteratura. Per essi è stata utilizzata la PEDro Scale come strumento di valutazione della validità interna degli RCT e CT e dell'interpretabilità dei dati estrapolati.¹⁶

I criteri di esclusione comprendono:

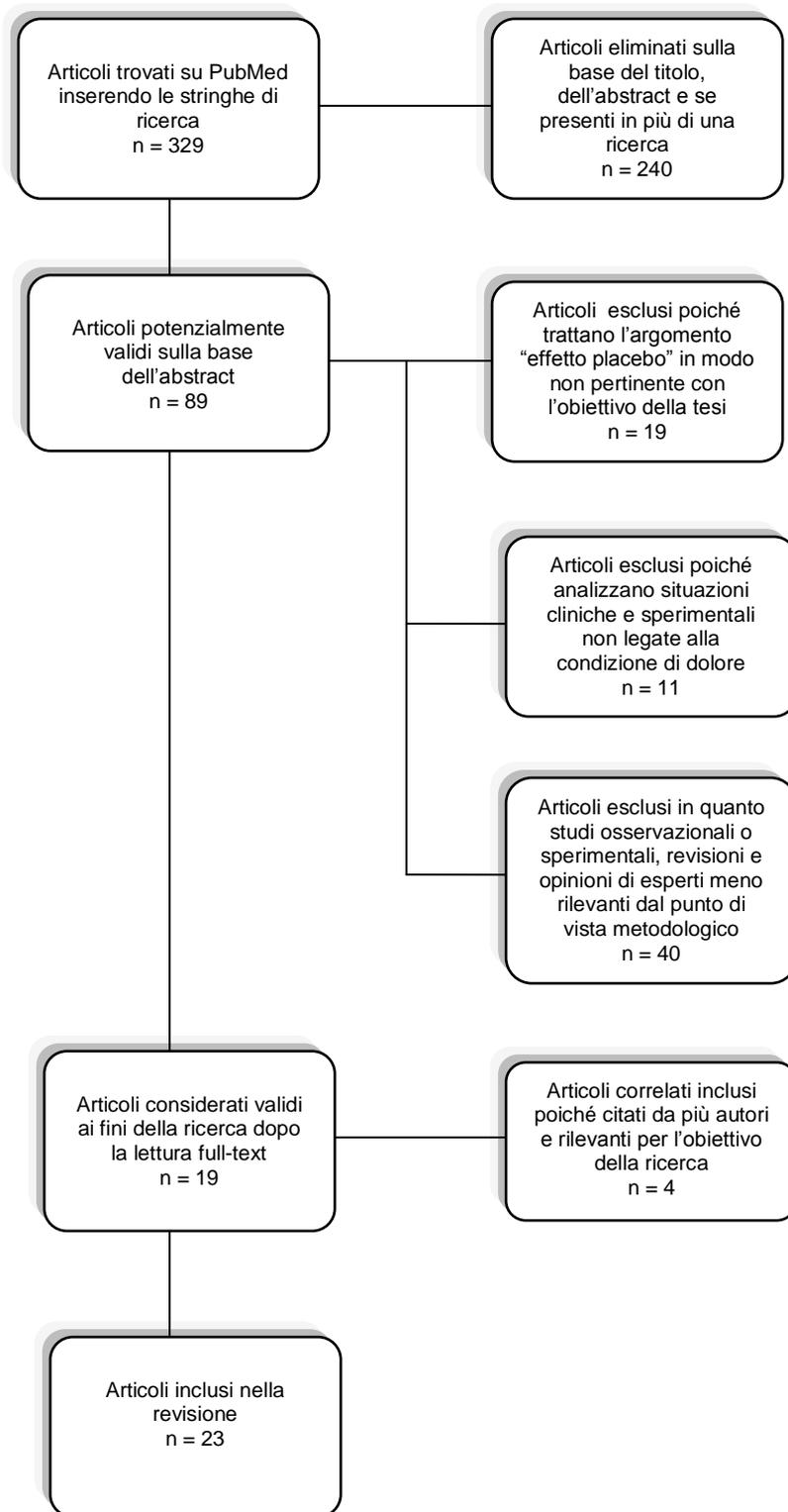
- articoli che trattano argomenti non pertinenti con l'obiettivo della tesi;
- studi che analizzano patologie specifiche e situazioni sperimentali e cliniche non legate alla condizione di dolore;
- articoli comparsi in più di una ricerca;
- studi sperimentali poco rilevanti dal punto di vista scientifico e metodologico.

Infine dalle bibliografie degli articoli e delle revisioni selezionati, sono stati inclusi altri studi rilevanti per gli autori stessi o semplicemente citati da più di un autore. Di essi è stato visionato l'abstract e il full-text, per poi essere inseriti effettivamente nel lavoro.

Nell'introduzione si fa riferimento ad articoli, riportati in bibliografia, che non rientrano nella revisione, ma che sono stati impiegati come base per una raccolta dati più ampia ed esaustiva circa l'argomento in esame e il background.

Le tabelle di inclusione e di esclusione degli studi analizzati sono riportate in allegato (Allegato 2 e 3).

3. RISULTATI



Nei primi otto studi selezionati si dimostra la presenza dell'effetto placebo e l'efficacia nella riduzione del dolore in diverse condizioni cliniche (dolore muscoloscheletrico, Irritable Bowel Syndrome, dolore ischemico indotto all'arto superiore).

Nei successivi sette studi si indagano i meccanismi dell'aspettativa e del condizionamento presenti nella risposta placebo, le sue modalità, le tempistiche e le strategie di induzione in situazioni sperimentali. Uno studio analizza il ruolo dell'apprendimento attraverso l'osservazione sociale nella placebo analgesia.

Ancora vengono dimostrati i meccanismi neurofisiologici a livello spinale indotti dalla placebo analgesia, come componente del fenomeno di sensibilizzazione centrale.

Studi avvalorano l'eticità della somministrazione di un trattamento placebo con il fine di ottenere un miglioramento clinico maggiore, senza produrre effetti negativi sui pazienti.

Infine studi dimostrano la presenza dell'effetto placebo negli animali, in situazioni sperimentali prive di un condizionamento precedente.

Analizziamo così nello specifico i diversi studi presi in considerazione.

Kaptchuk et al. (2008)¹⁷ indagano in un RCT se l'effetto placebo possa essere sperimentalmente suddiviso in tre componenti, quali la fase di sola osservazione e valutazione, il rituale terapeutico (il trattamento placebo) e la relazione paziente-terapeuta di tipo supportivo. Successivamente provano a combinare insieme le tre componenti per ottenere un beneficio clinico maggiore nei pazienti con la Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS).

Nelle prime tre settimane dello studio 262 pazienti con IBS, di cui il 76% donne, vengono randomizzati in tre gruppi: la lista d'attesa (gruppo controllo in cui avviene semplice osservazione e valutazione di base), il gruppo "relazione limitata", dove viene somministrato il trattamento placebo (agopuntura sham) con una minima interazione con il terapeuta, ed il gruppo "relazione aumentata", dove viene somministrato lo stesso trattamento placebo attraverso una precisa relazione paziente-terapeuta di tipo positivo, empatica, cordiale e fiduciosa.

Nelle ultime tre settimane i pazienti del gruppo 2 e 3 vengono randomizzati una seconda volta in modo da continuare il trattamento di agopuntura sham o reale, mantenendo la stessa relazione tra paziente-terapeuta.

A tre settimane i punteggi della Global Improvement Scale sono rispettivamente di 3.8 per il gruppo controllo, 4.3 per il gruppo “relazione limitata” e 5.0 per il gruppo “relazione aumentata” ($p < 0.001$). La proporzione dei pazienti che riporta un sollievo adeguato risulta simile: 28% per il primo gruppo, 44% nel secondo gruppo e 62% nel terzo gruppo.

Lo stesso andamento si ha per il punteggio sulla severità dei sintomi e sulla qualità della vita ($p < 0.001$). Anche nel confronto a coppie e nel follow-up a sei settimane i risultati sono significativi (Figura 8).

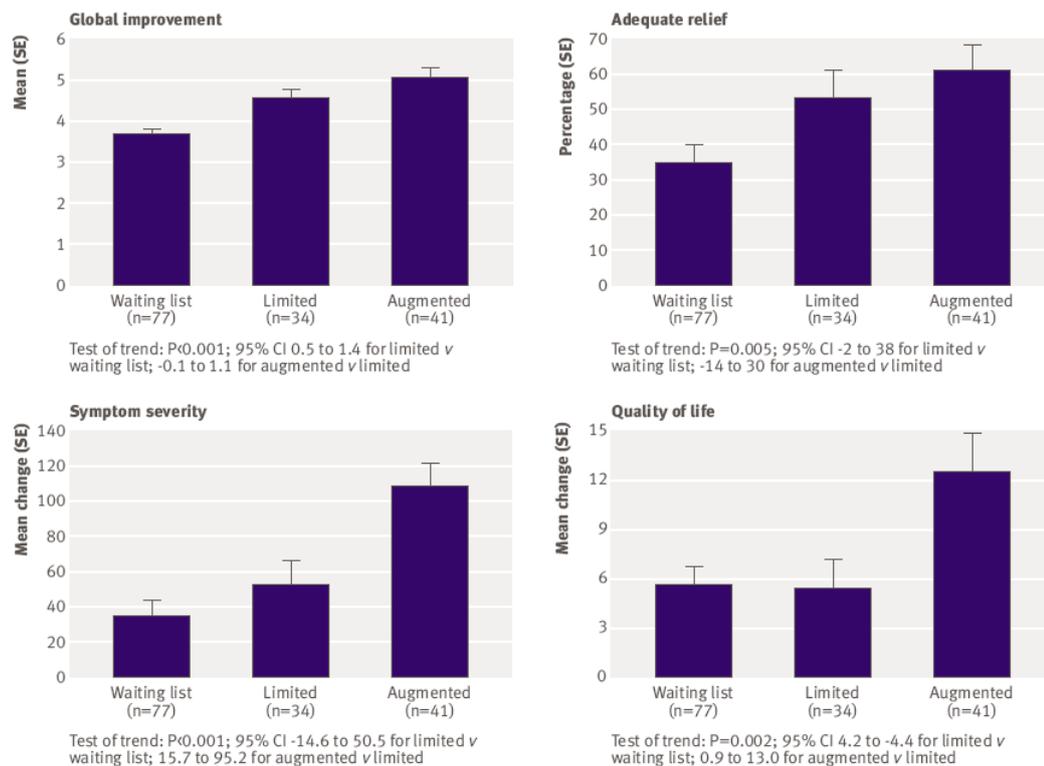


Figura 8: outcome clinici a sei settimane di follow-up. La componente della relazione terapeuta-paziente rappresenta la parte più importante dell'effetto aspecifico del placebo

Bialosky et al. (2008)¹⁸ indagano sull'effetto dell'aspettativa soggettiva nell'ipoalgesia associata a spinal manipulative therapy (SMT) in 60 soggetti sani, reclutati e sottoposti al Quantitative Sensory Testing (QST) a livello del rachide lombare e dell'arto inferiore. Vengono poi randomizzati in tre gruppi, dove rispettivamente ricevono un set di informazioni volte a produrre un'aspettativa positiva, negativa o neutra riguardo l'effetto di una tecnica SMT sulla percezione del dolore; viene eseguita la tecnica e di nuovo sottoposti al QST.

Per quanto riguarda l'arto inferiore non c'è correlazione tra il gruppo assegnato al soggetto e la risposta al dolore conseguente a SMT ($p = 0.38$); è comunque presente un effetto rilevante riguardo l'ipoalgesia ($p < 0.01$).

Un'interazione significativa è presente tra il cambiamento della percezione dolorosa e il gruppo assegnato a livello del rachide lombare, quindi nella parte del corpo dove è indirizzata l'aspettativa, positiva o negativa ($p < 0.01$). Inoltre i partecipanti che ricevono informazioni volte ad una aspettativa negativa dimostrano una significativa iperalgesia ($p < 0.01$).

Limiti dello studio consistono nel reclutamento di soggetti sani e nell'assenza di un gruppo di controllo.

Anche **Bishop et al. (2011)**¹⁹ reclutano 112 individui con low back pain per 28 mesi, suddivisi a random in tre gruppi: nei primi due vengono eseguite tecniche manipolatorie e nel terzo intervento tecniche senza thrust, e valutano così l'aspettativa del paziente collegata alla varietà di interventi terapeutici e al beneficio generale del trattamento.

I pazienti si aspettano maggior beneficio da un programma di esercizi e da interventi di terapia manuale rispetto al riposo, farmaci o intervento chirurgico. Vi è correlazione statistica tra l'aspettativa di beneficio da tecniche thrust e il riceverle effettivamente, legata all'aspettativa generale per il trattamento ($p = 0.008$), cosa che non accade se le tecniche manipolatorie attese non vengono effettuate ($p = 0.4$).

Haake et al. (2007)²⁰ conducono un trial clinico randomizzato su 1162 pazienti con LBP cronico, assegnati a tre gruppi, in cui rispettivamente vengono effettuate due sessioni alla settimana di agopuntura tradizionale cinese, agopuntura sham o usual care. A sei mesi la percentuale di risposta di beneficio è di 47.6% nel gruppo di agopuntura tradizionale, 44.2% nel gruppo di agopuntura sham e 27.4% nel gruppo usual care; le differenze tra i gruppi consistono in 3.4% tra tradizionale versus sham ($p = 0.39$), 20.2% in tradizionale versus usual care ($p < 0.001$) e 16.8% in sham versus usual care ($p < 0.001$). Di conseguenza l'agopuntura, reale o sham, indipendentemente dalla localizzazione degli aghi, è più efficace dell'intervento usual care in pazienti con LBP cronico.

Un risultato simile è emerso nello studio di **Cherkin et al. (2009)**²¹, dove 638 pazienti con LBP cronico sono stati randomizzati in quattro gruppi, uno sottoposto ad un trattamento di agopuntura individualizzata, uno ad agopuntura standardizzata, uno ad agopuntura sham e l'ultimo alle usual care. Anche qui, a otto settimane, i punteggi legati alla disfunzione (Roland-Morris Disability Questionnaire) sono aumentati rispettivamente di 4.4, 4.5 e 4.4 punti, rispetto a 2.1 punti del gruppo usual care ($p < 0.001$), con un miglioramento clinico significativo (60% versus 39%; $p < 0.001$).

Nello studio di **Vase et al. (2005)**²² partecipano 26 donne caucasiche affette da IBS, suddivise in due gruppi, uno in cui viene somministrata soluzione salina e nell'altro il naloxone, e vengono sottoposte ad uno stimolo viscerale in tre condizioni sperimentali diverse (remissione spontanea, placebo rettale e lidocaina rettale).

Si osserva ipoalgesia come risultato della somministrazione del placebo e della lidocaina rettale, sia nel gruppo soluzione salina, sia nel gruppo naloxone ($p < 0.001$), e l'entità dell'effetto placebo aumenta nel tempo, con una parallela riduzione di emozioni negative, come l'aspettativa del dolore e l'ansia ($p < 0.05$). Inoltre il naloxone non blocca questi fenomeni, poiché essi non sono mediati dai meccanismi oppioidi-dipendenti.

Sempre **Vase et al. (2003)**²³ selezionano 13 donne caucasiche affette da IBS e provocano uno stimolo doloroso viscerale (distensione rettale) e cutaneo (caldo sul dorso del piede) in cinque situazioni sperimentali diverse (remissione spontanea, lidocaina rettale, lidocaina orale, placebo rettale e nocebo rettale), in base a suggestioni verbali positive o negative.

Anche qui si manifesta una significativa ipoalgesia sia per l'intensità sia per la sgradevolezza del dolore viscerale e cutaneo ($p < 0.01$); i livelli di aspettativa e di desiderio sollievo dal dolore sono rappresentati in grande quantità per il dolore viscerale rispetto a quello cutaneo ($p = 0.008$).

Benedetti et al. (2003)²⁴ investigano il ruolo dell'aspettativa e del condizionamento in diverse risposte placebo (Figura 9).

60 soggetti sani vengono randomizzati in doppio cieco in cinque gruppi e si induce un dolore ischemico all'arto superiore in situazioni sperimentali diverse: il gruppo 1 non riceve alcun trattamento (storia naturale), il gruppo 2 riceve un'iniezione di soluzione salina associata ad

Pain					
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Group 1	No treatment	No treatment	No treatment	No treatment	—
Group 2	No treatment	Suggestion of analgesia	No treatment	—	—
Group 3	No treatment	Suggestion of hyperalgesia	No treatment	—	—
Group 4	No treatment	Ketorolac	Ketorolac	Suggestion of analgesia	No treatment
Group 5	No treatment	Ketorolac	Ketorolac	Suggestion of hyperalgesia	No treatment

Parkinson's disease				
	4 weeks before experiment	2 weeks before experiment	Experiment	
Condition 1	n times Stimulator off	Stimulator off	Stimulator off	No treatment
Condition 2	n times Stimulator off	Stimulator off	Stimulator off	Suggestion of movement velocity decrease
Condition 3	n times Stimulator off	Stimulator off	Stimulator off	Suggestion of movement velocity increase

Hormones							
	Day 1	Day 2	Day 3		Day 1	Day 2	Day 3
Group 1	No treatment	No treatment	No treatment	Group 6	Suggestion of cortisol decrease	—	—
Group 2	Suggestion of GH increase	—	—	Group 7	Suggestion of cortisol increase	—	—
Group 3	Suggestion of GH decrease	—	—	Group 8	Sumatriptan	Sumatriptan	Suggestion of cortisol decrease
Group 4	Sumatriptan	Sumatriptan	Suggestion of GH increase	Group 9	Sumatriptan	Sumatriptan	Suggestion of cortisol increase
Group 5	Sumatriptan	Sumatriptan	Suggestion of GH decrease				

Figura 9: gruppi sperimentali e gruppi di controllo utilizzati nello studio per ogni condizione sperimentale (dolore, morbo di Parkinson, secrezione ormonale)

una suggestione verbale positiva, il gruppo 3 soluzione salina associata a suggestione verbale negativa, il gruppo 4, dopo due giorni di condizionamento con il ketorolac, riceve un'iniezione di soluzione salina con suggestione verbale positiva ed infine il gruppo 5 riceve la stessa procedura del gruppo 4, ma associata a suggestione verbale negativa.

Nel gruppo 2 è presente un aumento nel dolore tollerato ($p < 0.03$) dopo la suggestione di placebo analgesia, così come invece vi è una diminuzione della tolleranza al dolore nel gruppo 3 ($p < 0.002$) dopo una suggestione nocebo. L'effetto placebo/nocebo è di entità maggiore se le suggestioni verbali vengono associate ad un periodo di preconditionamento, come nel gruppo 3 e 4 ($p < 0.05$).

Parallelamente 10 soggetti affetti dal Morbo di Parkinson vengono assegnati a tre gruppi e viene studiata la loro performance motoria in condizioni sperimentali diverse: il gruppo 1 rappresenta il gruppo di controllo, nel gruppo 2 viene indotto un effetto nocebo in quanto lo stimolatore a livello dei nuclei subtalami rimane acceso, ma il paziente viene informato che è spento, mentre nel gruppo 3 il paziente viene informato che si aumenta la stimolazione per una miglior performance motoria, ma in realtà non viene modificata.

Una significativa riduzione della velocità di movimento avviene nel gruppo 2 ($p < 0.04$), mentre non avviene nel gruppo 3, dove vengono date informazioni verbali opposte e si blocca l'effetto nocebo (la velocità di movimento rimane invariata).

Infine per lo studio della concentrazione ormonale nel plasma (GH e cortisolo), 95 soggetti vengono assegnati a random in doppio cieco in nove gruppi (Figura 9). Si osserva che le semplici suggestioni verbali non sono significative per la concentrazione nel plasma dell'ormone GH e del cortisolo, mentre se vengono associate al preconditionamento, si misura un incremento della concentrazione del GH ($p < 0.001$) e una riduzione del cortisolo ($p < 0.001$), indipendentemente dalla tipologia delle suggestioni verbali.

Colloca e Benedetti (2006)²⁵ reclutano 30 soggetti sani, suddivisi in tre gruppi e sottoposti ad una stimolazione dolorosa o tattile sul dorso della mano. In tutte le condizioni, la luce rossa predice il dolore ed è sempre associata ad uno stimolo doloroso, mentre la luce verde predice l'“analgesia” e può essere associata sia ad uno stimolo tattile non doloroso, sia ad uno stimolo doloroso (per testare la risposta placebo).

Il gruppo 1 rappresenta il gruppo di controllo, mentre nei restanti gli stimoli vengono dati in sequenze di blocchi: nel gruppo 2 tre blocchi con tre minuti di pausa e un ultimo blocco dopo 4-7 giorni, mentre nel gruppo 3 un blocco di stimoli e, a distanza di 4-7 giorni, altri tre blocchi con tre minuti di pausa.

La placebo analgesia viene espressa come la differenza tra il valore del dolore riportato, associato alla luce rossa o verde, in ogni blocco di stimoli: essa è significativa sia nel gruppo 2 sia nel gruppo 3 ($p < 0.001$), dove viene riferita analgesia associata alla luce verde, sebbene lo stimolo sia doloroso. Inoltre la risposta placebo risulta maggiore dopo pochi minuti (gruppo 2) rispetto ad una settimana dal condizionamento (gruppo 3).

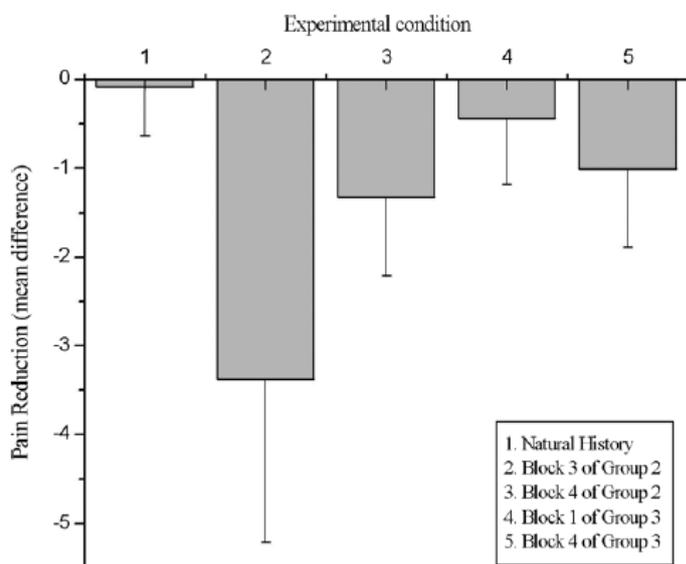


Figura 10: la riduzione del dolore come risposta placebo è espressa dalla differenza tra i valori di dolore riportati associati alla luce rossa e verde. Possono essere elicitate diverse entità di effetto placebo, in base alla condizione sperimentale (1. Storia naturale; 2. Condizionamento; 3. Suggestioni verbali dopo il condizionamento; 4. Suggestioni verbali; 5. Condizionamento dopo le suggestioni verbali). Le condizioni 2 e 3 presentano una differenza statisticamente significativa rispetto il gruppo di controllo (rispettivamente $p < 0.001$ e $p < 0.03$.)

In seguito **Colloca et al. (2008)**²⁶ reclutano 116 donne sane, suddivise in quattro condizioni sperimentali diverse ed assegnate a random in uno degli otto gruppi (suggestione verbale versus condizionamento). Anche qui vengono sottoposte ad una stimolazione dolorosa o tattile, accompagnata dalla luce rossa o verde.

Si osserva che i gruppi che han ricevuto solo suggestioni verbali (1, 3, 5) non differiscono da quelli sottoposti al solo condizionamento (2, 4, 6) nelle tre condizioni nocebo. Al contrario nella condizione placebo il gruppo 7 (suggestione verbale) non mostra una significativa risposta placebo, che invece aumenta nel gruppo 8 (condizionamento)($p < 0.01$).

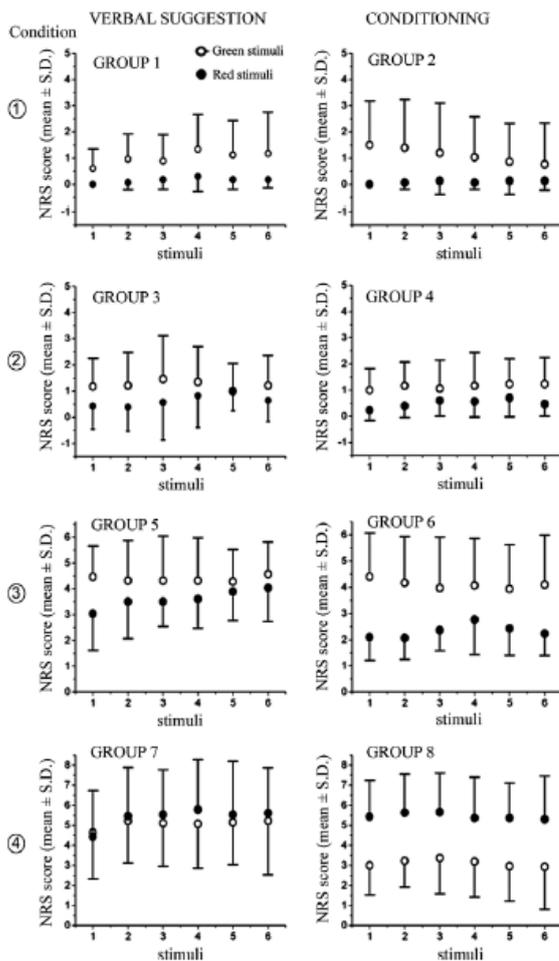


Figura 11: il grafico illustra la risposta nocebo (condizione 1, 2, 3) e placebo (condizione 4), che segue a suggestioni verbali (Gruppo 1, 3, 5, 7) e al condizionamento (2, 4, 6, 8)

Petrovic et al. (2010)²⁷ selezionano 46 soggetti sani e li assegnano a random in due gruppi, dove vengono sottoposti entrambi a stimoli dolorosi e non dolorosi. Questi sono accompagnati dalla presenza di una luce rossa (dolore), verde (assenza di dolore) e gialla (stimolo controllo).

Nel gruppo 1 vengono sottoposti ad una sola sessione di condizionamento, mentre nel gruppo 2 vengono effettuate quattro sessioni di condizionamento.

Nel gruppo 1 (Figura 12) nella fase di testing emerge una risposta nocebo ($p < 0.001$) solo per lo stimolo non doloroso, mentre sia una risposta placebo ($p < 0.05$) sia nocebo ($p < 0.001$) per lo stimolo doloroso. Inoltre nel training di apprendimento a breve termine si osserva una risposta nocebo incostante ed una risposta placebo che si estingue velocemente nel tempo.

Nel gruppo 2 (Figura 13) si registra una rilevante risposta placebo e nocebo ($p < 0.001$) nella fase di testing in entrambe le situazioni. Incrementando il numero di trials di apprendimento, la risposta ottenuta dura nel tempo ($p < 0.001$).

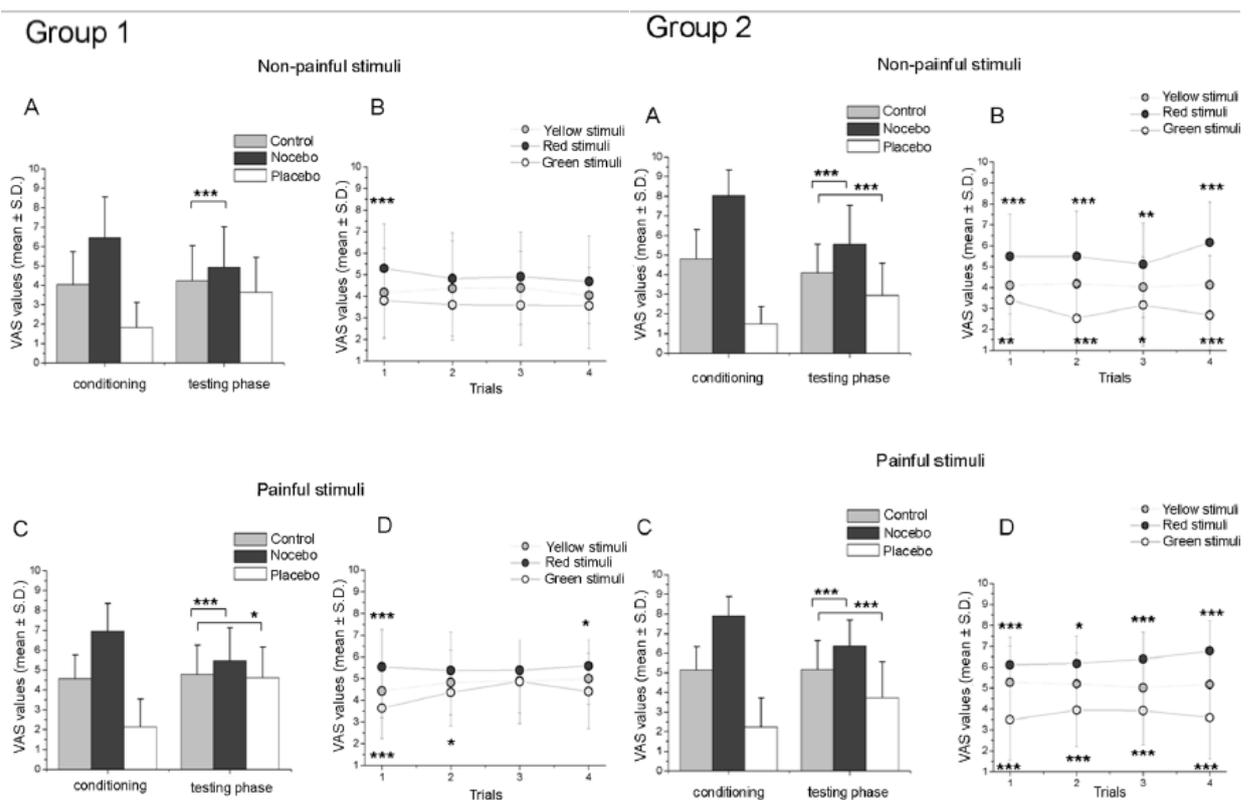


Figura 12: risultati che seguono sia la fase di condizionamento sia di testing per stimoli dolorosi e non dolorosi dopo un training di apprendimento a breve termine

Figura 13: risultati che seguono sia la fase di condizionamento sia di training per stimoli dolorosi e non dolorosi dopo un training di apprendimento a lungo termine

Andrè-Obadia et al. (2010)²⁸ conducono un RCT in doppio cieco sull'effetto placebo nella stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), distribuendo 45 soggetti affetti da dolore cronico neuropatico in tre gruppi: nel gruppo 1 la rTMS sham viene effettuata prima di quella attiva; nel gruppo 2 e 3 invece viene eseguita dopo la rTMS attiva, rispettivamente associata ad una risposta analgesica (gruppo 2) e ad un risultato inefficace (gruppo 3).

L'effetto placebo risulta essere maggiore quando la sessione sham segue la rTMS attiva associata ad un risultato positivo, in confronto sia alla sessione sham applicata prima di quella attiva ($p < 0.05$), sia quando la sessione sham segue la rTMS associata ad un risultato negativo, privo di beneficio ($p < 0.01$).

Colloca et al. (2008)²⁹ reclutano 44 soggetti sani, assegnati a random in tre gruppi sperimentali: nel gruppo 1 l'aspettativa è indotta solo attraverso le suggestioni verbali, nel gruppo 2 attraverso un processo di condizionamento (l'intensità dello stimolo doloroso viene ridotta di nascosto) ed il gruppo 3 rappresenta il gruppo di controllo. Viene eseguita una stimolazione laser CO₂ sul dorso di entrambe le mani, in seguito viene somministrata una pomata placebo e viene effettuata l'acquisizione dei potenziali evocati (LEP), analizzando le componenti N1 ed N2-P2. Insieme viene chiesto di riportare l'intensità soggettiva del dolore percepito.

Nel gruppo 1 le suggestioni verbali inducono una riduzione dell'ampiezza del segnale N2-P2, ma nessuna variazione significativa nel valore del dolore percepito ($p < 0.05$).

Nel gruppo 2 dopo la procedura di condizionamento, sia il valore del dolore riportato dal soggetto sia l'ampiezza N2-P2 diminuiscono in modo significativo ($p < 0.001$).

A confronto con il gruppo di controllo, il gruppo associato al condizionamento ($p < 0.001$) mostra un'importante riduzione dell'ampiezza dei LEPs rispetto al gruppo associato alle sole suggestioni verbali ($p < 0.05$).

Nello studio di **Geers et al. (2010)**³⁰, 116 donne vengono assegnate a random in due gruppi, dopo aver risposto ad un questionario come misura del proprio ottimismo: al gruppo placebo viene somministrata una crema inerte presentata come un potente antidolorifico, e al gruppo controllo la crema è descritta come un detergente per mani. Ogni gruppo viene sottoposto ad uno stimolo freddo e ne viene misurata la sensibilità al dolore attraverso il McGill Pain Questionnaire, la pressione sanguigna ed la frequenza cardiaca.

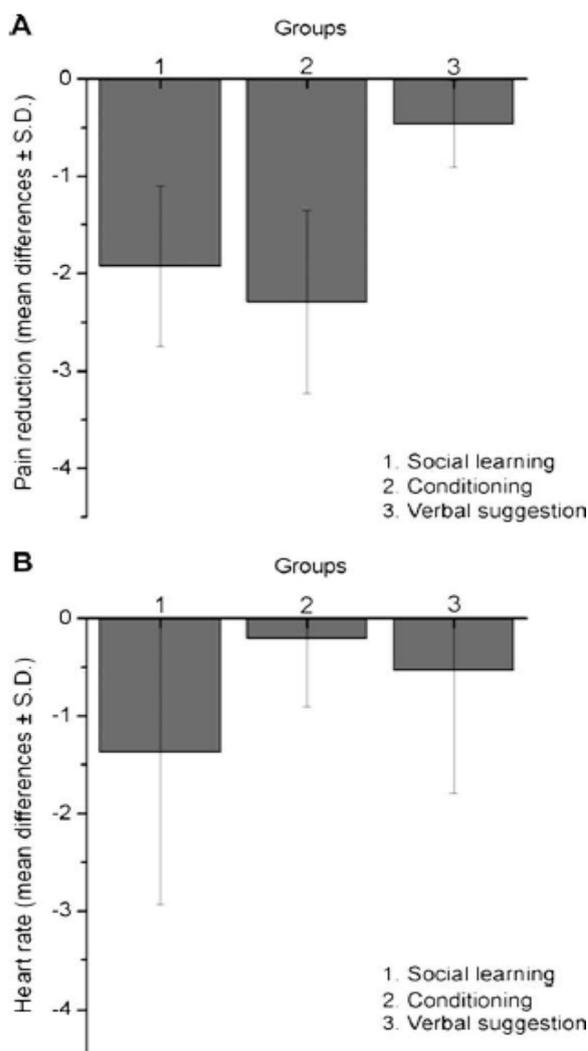
I partecipanti del gruppo placebo dimostrano di aspettarsi maggior protezione dallo stimolo freddo da parte della crema applicata rispetto al gruppo controllo ($p = 0.0005$).

I soggetti con un elevato livello di ottimismo presentano una VAS minore nel gruppo placebo rispetto al gruppo di controllo ($p = 0.007$), mentre non c'è differenza significativa per i soggetti con un basso livello di ottimismo ($p = 0.66$).

Sempre **Geers et al. (2011)**³¹ reclutano 102 partecipanti allo studio, che vengono randomizzati in tre gruppi, caratterizzati da aspettativa diversa: nel primo gruppo, viene somministrata una capsula placebo, dicendo che è a base di caffeina (aspettativa ingannevole), nel secondo gruppo viene somministrata una capsula, la quale può essere caffeina o placebo (aspettativa “a doppio-cieco”), e nel terzo gruppo non viene indotta alcuna aspettativa. I partecipanti devono registrare nei successivi sette minuti l’insorgenza di sensazioni pertinenti al placebo (eccitazione e stimolazione) o non pertinenti (qualsiasi altra sensazione corporea).

Nel primo gruppo i soggetti riportano in modo significativo sensazioni pertinenti al placebo rispetto a quelle non pertinenti ($p < 0.05$), nel gruppo “aspettativa a doppio cieco” non c’è differenza significativa tra i due tipi di sensazione ($p = 0.92$), mentre nel gruppo controllo sono più rilevanti le sensazioni non pertinenti al placebo ($p < 0.001$).

L’aspettativa di sensazioni pertinenti al placebo è significativa sia per il primo sia per il secondo gruppo rispetto al gruppo controllo ($p < 0.05$).



Colloca et al. (2009)³² reclutano 48 donne sane, assegnate a random in tre gruppi sperimentali: nel gruppo 1 la partecipante viene sottoposta all’apprendimento sociale, attraverso l’osservazione di un altro soggetto; nel gruppo 2 i soggetti vengono condizionati attraverso una riduzione ingannevole dell’intensità dello stimolo associata alla luce verde; nel gruppo 3 i soggetti ricevono stimoli dolorosi, ma vengono istruiti attraverso suggestioni verbali ad aspettarsi un beneficio associato alla luce verde. Nel primo gruppo, in una prima fase, la partecipante osserva per dodici minuti il dimostratore, simulatore in quanto mima beneficio quando lo stimolo doloroso è associato alla luce verde.

Figura 14: riduzione del dolore in ogni gruppo sperimentale dello studio.

Nella seconda fase la partecipante viene sottoposta alla stessa sessione sperimentale. Come misure di outcome vengono utilizzati una scala soggettiva del dolore e un questionario sull'empatia, insieme a dati provenienti dall'elettrocardiogramma (ECG).

La riduzione del dolore (data dalla differenza media tra il valore associato alla luce rossa e quello associato alla luce verde; Figura 14) è simile nel gruppo 1 e nel gruppo 2; mentre si osserva una risposta placebo significativa del gruppo 1 in confronto con il gruppo 3 ($p < 0.01$) e del gruppo 2 rispetto il gruppo 3 ($p < 0.01$).

Per quanto riguarda le variazioni del battito cardiaco, è presente una differenza significativa nel gruppo 1 ($p < 0.026$), dove lo stimolo associato alla luce verde porta ad un'accelerazione della frequenza cardiaca, mentre lo stimolo associato alla luce rossa porta ad una decelerazione della stessa.

Sempre nel gruppo 1 si sottolinea una correlazione significativa tra il punteggio Empaty Concern (EC) e la riduzione del dolore ($p < 0.026$), tanto da poter collegare la risposta placebo con le caratteristiche empatiche delle partecipanti.

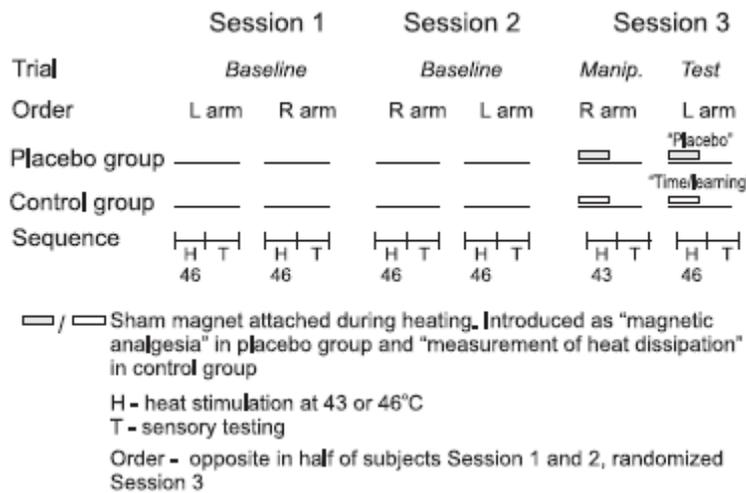
Nello studio di **Goffaux et al. (2007)**³³ 20 soggetti sani sono assegnati a random in due gruppi, dove nel gruppo 1 viene indotta un'aspettativa di ipoalgesia, mentre nel gruppo 2 un'aspettativa di iperalgesia. In seguito viene evocato per dieci minuti il riflesso di stiramento con una stimolazione del nervo surale e, dopo quattro minuti dall'inizio della stimolazione, i partecipanti immergono il braccio destro nell'acqua fredda per due minuti.

Il gruppo analgesia si aspetta e percepisce un'importante riduzione del dolore durante il periodo di immersione, mentre il gruppo iperalgesia si aspetta un aumento del dolore, ma non percepisce alcun cambiamento durante il periodo di immersione. I cambiamenti del dolore prodotto dalla procedura sperimentale sono fortemente correlati ai cambiamenti del dolore attesi ($p = 0.0001$).

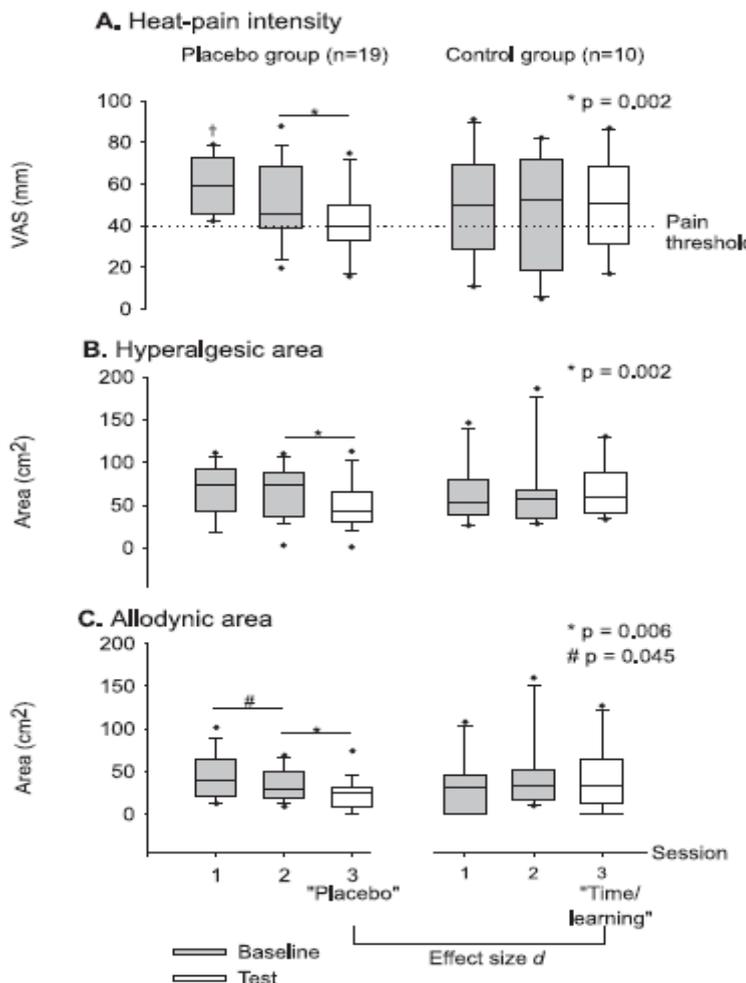
L'attività del riflesso di evitamento viene fortemente ridotta nel gruppo analgesia ($p < 0.004$), mentre non viene osservato un incremento significativo nel gruppo iperalgesia.

L'aspettativa modula l'attivazione del sistema endogeno di inibizione del dolore e, al contrario del gruppo analgesia, il riflesso nocicettivo e la percezione del dolore non vengono ridotti nei soggetti che si aspettano iperalgesia, in quanto viene inibito il sistema di modulazione discendente del dolore.

Matre et al. (2006)³⁴ valutano come i processi psicologici coinvolti nella placebo analgesia modificano i meccanismi spinali della sensibilizzazione spinale, reclutando 64 soggetti sani, di cui solo 29 concludono il trial. Essi vengono suddivisi in un gruppo placebo ed in un gruppo controllo e sottoposti ad una procedura sperimentale di tre sessioni, composte da sei trials. Nelle prime due sessioni viene applicato uno stimolo caldo (46°C) sulla parte volare dell'avambraccio, seguito da una valutazione sensoriale (VAS). Nella terza sessione viene



introdotto un magnete sham, descritto come oggetto con caratteristiche analgesiche nel gruppo placebo, come un rilevatore di temperatura nel gruppo controllo. Inoltre viene diminuita la temperatura a 43°C, in modo nascosto per il gruppo placebo, informando invece il gruppo di controllo.



Un effetto placebo significativo è presente nella riduzione dell'intensità del dolore nel gruppo placebo (p=0.002), mentre non si osserva alcun effetto per il fattore tempo e apprendimento nel gruppo controllo (p=0.74). L'area di iperalgesia e di allodinia si è significativamente ridotta nel gruppo placebo.

Figura 15: vengono illustrati la procedura sperimentale dello studio e i dati delle misure di outcome (A. Intensità del dolore; B. Area di iperalgesia; C. Area di allodinia)

Chung et al. (2007)³⁵ conducono due studi: nel primo studio convocano undici soggetti affetti da IBS, precedentemente reclutati in uno studio placebo, per partecipare ad un'intervista in cui viene rivelato loro di essere stati sottoposti ad un trattamento placebo e viene misurato il loro umore ed atteggiamento prima e dopo la rivelazione.

Nonostante il ridotto numero dei partecipanti, non si osserva alcun cambiamento nell'atteggiamento, nella motivazione e nella fiducia verso il clinico come conseguenza della conoscenza del trattamento placebo. Solo la frustrazione mostra una riduzione significativa ($p < 0.05$).

Nel secondo studio invece reclutano 77 soggetti, assegnati in tre gruppi diversi e sottoposti a blocchi di stimolazioni dolorose (stimolo caldo), con la somministrazione di una crema inerte presentata come un potente antidolorifico. Al gruppo placebo informato, durante il secondo blocco di stimolazioni, viene rivelata la somministrazione della crema inerte e che il beneficio ottenuto è frutto della risposta placebo; il gruppo placebo non-informato, nel secondo blocco, continua a non sapere della somministrazione placebo; il terzo gruppo rappresenta la

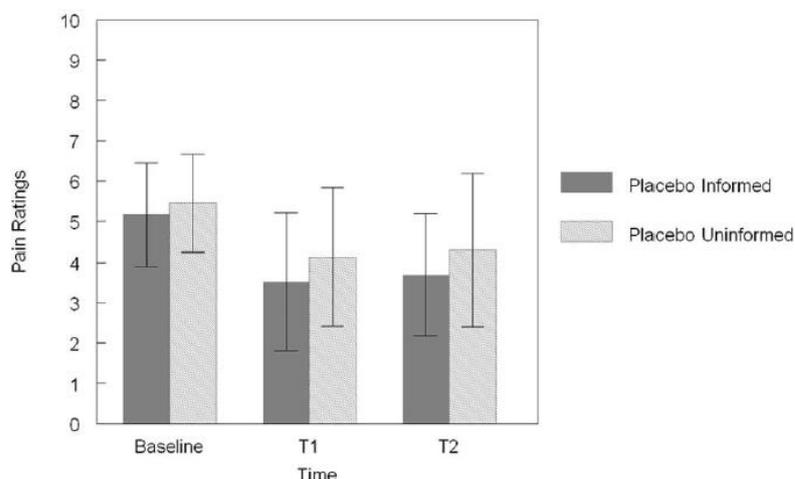
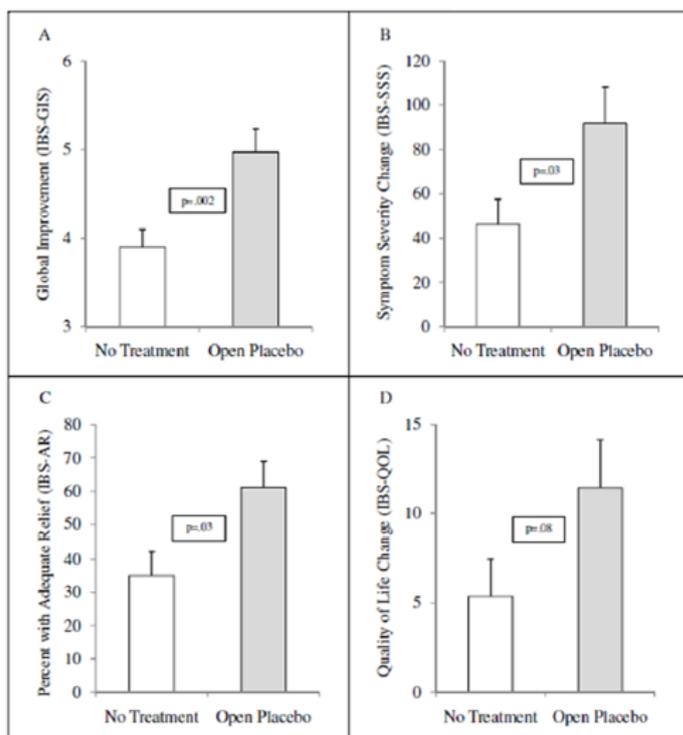


Figura 16: indice di valore del dolore al momento 0, T1 e T2 durante lo studio II

condizione controllo.

Si osservano variazioni statisticamente significative ($p < 0.05$) nel tempo per entrambi i gruppi placebo, mentre non c'è differenza tra il gruppo placebo-informato e placebo non-informato in qualsiasi time-point.

Kaptchuk et al. (2010)³⁶ coinvolgono 80 pazienti di sesso femminile affette da Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) in un RCT di tre settimane. Vengono assegnate al gruppo placebo "open-label", dove vengono somministrate pillole, presentate come "pillole placebo che in studi clinici hanno prodotto un significativo miglioramento dei sintomi correlati all'IBS, attraverso i processi di auto-guarigione mente-corpo", o al gruppo controllo senza trattamento. L'outcome principale è il Global Improvement Scale (IBS-GIS) ed altre scale collegate alla patologia.



Il gruppo placebo “open-label” presenta un significativo aumento del punteggio della Global Improvement Scale a 11 ($p < 0.001$) e a 21 giorni ($p < 0.002$), così come sono significativi i risultati osservati sulla severità dei sintomi, sul sollievo e sulla qualità della vita, dimostrando che un placebo somministrato senza inganno può rappresentare un trattamento efficace per pazienti affetti da IBS.

Figura 17: outcome del gruppo di trattamento “open-label” a 21 giorni.

Vase et al. (2002)³⁷ conducono due metanalisi, una in cui vengono inseriti studi dove usano il placebo solo come gruppo di controllo ($n=23$) e un'altra con studi che investigano i meccanismi della placebo analgesia ($n=14$). L'entità dell'effetto della placebo analgesia è maggiore in quest'ultima metanalisi, con una differenza statisticamente significativa tra le due ($p=0.003$). Questo come conseguenza del fatto che, negli studi sui meccanismi dell'effetto placebo, la percentuale di aspettativa indotta è più alta (100% di possibilità per il paziente che venga somministrato il placebo) rispetto ad un gruppo controllo placebo (50% di possibilità che venga somministrato il placebo).

Inoltre nella seconda metanalisi si evidenzia che l'effetto placebo è maggiore negli studi in cui viene indotto attraverso le suggestioni verbali associate al condizionamento, anziché alle singole variabili.

Guo et al. (2010)³⁸ analizzano la placebo analgesia nel topo, usando come prova una piastra calda e combinando la somministrazione per via intraperitoneale di uno stimolo condizionato (soluzione salina) insieme allo stimolo incondizionato del farmaco (morfina e aspirina). I topi vengono suddivisi in sette gruppi con procedure sperimentali diverse e la risposta placebo viene evocata somministrando uno stimolo condizionato, precedentemente associato al condizionamento con il farmaco.

Nel gruppo 4, in seguito al condizionamento con la morfina, viene iniettata nel topo la soluzione salina, che produce una risposta analgesica con maggior latenza nel riflesso flessorio di evitamento. Dopo l'iniezione del naloxone, l'effetto analgesico della morfina viene completamente abolito ($p < 0.01$).

Nel gruppo 6 viene seguita la stessa procedura in seguito al condizionamento con l'aspirina, ma l'iniezione di naloxone non influenza la risposta placebo ($p < 0.05$).

In base alla sostanza somministrata, viene prodotto un effetto placebo che può coinvolgere sia il sistema oppioidi endogeni, sia altri sistemi non oppioidi-dipendenti.

Sempre **Guo et al. (2011)**³⁹ indagano, con una procedura sperimentale simile a quella precedente, se la placebo analgesia influenza il comportamento depressivo e la secrezione ormonale nel topo. La somministrazione del placebo ha un'efficacia simile all'azione di un farmaco antidepressivo (clomipramina) con un valore $p < 0.01$ e riduce in modo significativo la concentrazione nel plasma del corticosterone e dell'ACTH ($p < 0.05$), modulando l'asse di risposta allo stress ipotalamo-ipofisi-surrene.

4. DISCUSSIONE

Il fenomeno dell'effetto placebo rappresenta tutt'oggi un campo di ricerca attivo in via di sviluppo, rivelandosi un melting pot di idee e concetti per ogni scienza medica.

Tuttavia si deduce che comprendere come l'effetto placebo funzioni clinicamente nel tempo in popolazioni di pazienti non ha tenuto il passo con la recente ricerca, la quale ha interessato maggiormente studi sperimentali eseguiti su soggetti sani per breve periodo³.

Limite che si riflette nella ricerca della letteratura che abbiamo condotto, in cui lo studio della risposta placebo a lungo termine su popolazioni cliniche è limitato a RCTs. Questi studi includono raramente il gruppo controllo senza trattamento^{17,18,19,22,23}, importante per monitorare i fenomeni della remissione spontanea della malattia e della regressione delle medie, facendo fatica a determinare l'autentico effetto placebo.

Molti studi sono condotti in situazioni sperimentali con soggetti sani e per breve periodo^{25,26,27,29-34}.

Altro limite è rappresentato dalla misura di outcome utilizzata negli studi, spesso riferita a variabili soggettive^{17,19,22,32} e non associata a dati oggettivi^{29,33,34}.

Negli studi presi in considerazione non esiste un singolo effetto placebo, ma diversi effetti che coinvolgono numerosi sistemi, condizioni mediche ed interventi terapeutici. La placebo analgesia assume un importante ruolo in tutti gli outcome clinici collegati al dolore^{17,20,21,24}, includendo quello muscoloscheletrico¹⁸⁻²¹.

Studi riportano miglioramento clinico in condizioni di dolore in soggetti affetti da low back pain cronico^{19,20,21} o da Irritable bowel syndrome (IBS)^{17,22,23,35,36}, dove non c'è differenza tra tecnica manipolatoria vera e sham o tra agopuntura vera e sham ed entrambi i gruppi presentano un miglioramento rispetto alle usual care o al non trattamento.

Inoltre emerge una correlazione significativa tra l'aspettativa di beneficio di un intervento terapeutico e la conseguente entità del beneficio reale dell'intervento^{18,22,24,30,31}.

Essendo il placebo un agente ipoalgesico attivo, la risposta placebo è variabile e dipende da diversi fattori, primo tra i quali il contesto clinico psicosociale, in cui esso viene somministrato^{17,22,23,36}.

Anche solo il disegno dello studio sperimentale impostato influenza l'entità dell'effetto placebo, come dimostra Vase³⁷, secondo il quale è maggiore negli studi che indagano i meccanismi della risposta placebo rispetto a quelli che utilizzano il placebo come mera condizione di controllo.

In linea con l' "open-hidden paradigm"¹⁴, così come i meccanismi del placebo possono interagire con il trattamento, sebbene il placebo non venga dato, anche ogni intervento clinico effettuato in un contesto terapeutico attiva e modula i meccanismi placebo, molti dei quali agiscono per vie biochimiche simili al trattamento effettivo.

4.1 SETTING CLINICO PSICOSOCIALE

L'incontro clinico tra il paziente e il terapeuta, condizionato dall'effetto placebo, può essere distinto in tre componenti¹⁷: la fase di osservazione/valutazione, il rituale di somministrazione, che rappresenta la parte "open" del paradigma di Benedetti¹⁴, e la relazione paziente-terapeuta.

Secondo Kaptchuk¹⁷ quest'ultima è la componente più importante, caratterizzata da empatia, cordialità, durata dell'interazione e comunicazione di aspettativa positiva. Nello studio si imposta una relazione di tipo supportivo, basata su una visita iniziale del paziente di 45 minuti, rispettando elementi di contenuto e di stile.

Il terapeuta indaga in anamnesi:

- i sintomi del paziente patologia-dipendenti;
- le attività, lo stile di vita e le relazioni sociali, limitate dalla condizione del paziente, in un'ottica biopsicosociale;
- eventuali sintomi non correlati con la patologia;
- come il paziente comprenda la causa ed il senso della propria condizione clinica.

Lo stile dell'interazione include un approccio cordiale ed amichevole, ascolto attivo (ripetere le parole del paziente, richiedere chiarimenti), empatia (*"posso capire quale difficoltà rappresenti per lei la sua malattia"*), venti secondi di silenzio riflessivo per meditare sul piano di trattamento ed infine trasmettere fiducia ed aspettativa positiva (*"ho avuto esperienze positive nel trattamento della sua malattia ed ora vogliamo dimostrare in questo trial che l'agopuntura è un intervento terapeutico efficace"*).

Sommando le tre componenti dell'intervento clinico si ottiene un miglioramento dei sintomi maggiore.

Anche Vase²³ sottolinea l'importanza dei fattori contestuali, che definiscono il rituale di somministrazione, in relazione alla risposta placebo. Tra essi include: una buona relazione paziente-terapeuta, la presenza di un colloquio iniziale, il camice bianco indossato dall'operatore sanitario, simbolo di maggior credibilità, ed il setting clinico ospedaliero, associato ad una precedente esperienza di guarigione e di beneficio terapeutico.

4.2 IL RUOLO DELL'ASPETTATIVA E DEL CONDIZIONAMENTO

L'aspettativa, ovvero ciò che l'individuo crede che accada dopo la somministrazione del placebo, come attesa di una futura risposta di beneficio o meno, è uno dei principali meccanismi coinvolti nell'effetto placebo. In molti studi^{18,22-24,30,31,33} vengono utilizzati stimoli verbali come modulatori di aspettative positive o negative.

Le suggestioni verbali di beneficio terapeutico e di sollievo dal dolore mediano l'effetto placebo in diverse condizioni cliniche di dolore e di performance motoria^{24,40}, in misura maggiore nel dolore viscerale rispetto a quello cutaneo²³.

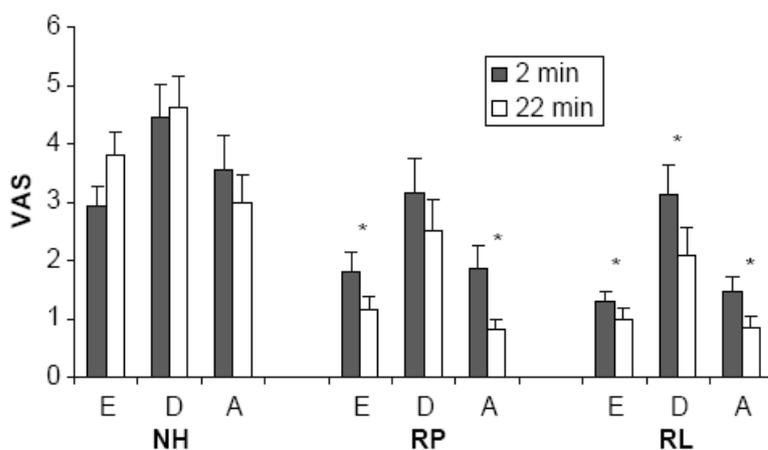


Figura 18: confronto dell'intensità di dolore atteso, desiderio di sollievo dal dolore e livello d'ansia a breve e a lungo termine (NH: storia naturale; RP: placebo rettale; RL: lidocaina rettale).

L'ipoalgesia placebo-relata indotta da stimoli verbali e l'aspettativa di riduzione del dolore aumentano nel tempo, con una parallela riduzione di emozioni e sensazioni negative nel paziente²², come l'ansia ed il desiderio di alleviare il dolore (Figura 18).

Il set di istruzioni (positivo, negativo o neutro) determina il tipo di aspettativa (ipoalgesia o iperalgesia) e l'outcome clinico che ne deriva varia in base alla localizzazione anatomica, sottolineata nell'istruzione verbale^{18,24}.

Il grado di aspettativa viene rinforzata dalla ripetizione nel tempo e dalla somma di più sedute, rispetto ad una singola seduta terapeutica²⁷.

Gli studi di Geers^{30,31} evidenziano la presenza di variabili interindividuali, che incidono sul grado di aspettativa indotto e nel predire la risposta placebo: ad esempio i soggetti con un

elevata disposizione all'ottimismo dimostrano un'ipoalgesia maggiore rispetto a quella del gruppo controllo.

Inoltre l'aspettativa legata al placebo altera l'individuazione di informazioni somatiche, in modo che l'informazione stessa sia coerente con la tipologia di aspettativa. E' presente una variazione personale automatica nell'identificare le sensazioni corporee più o meno pertinenti al placebo, rispettivamente in base alla tipologia di aspettativa indotta, "ingannevole" o "a doppio cieco"³⁰.

Un altro principale meccanismo dell'effetto placebo riguarda il condizionamento: ripetute associazioni tra uno stimolo attivo (incondizionato) ed uno stimolo inerte (condizionato) che portano alla capacità di evocare da parte dello stimolo condizionato la risposta caratteristica dello stimolo incondizionato³.

L'effetto placebo è un fenomeno di apprendimento e la sua variabilità interindividuale dipende anche dalle precedenti esperienze terapeutiche del soggetto. Questa modulazione avviene in base all'esperienza passata positiva o negativa e può essere sia di breve sia di lungo termine, persistendo fino ad alcuni giorni: la placebo analgesia è maggiore se è preceduta da un'esperienza positiva di beneficio terapeutico e se le suggestioni verbali, anziché isolate, vengono associate ad una procedura di condizionamento²⁵.

La risposta nocebo invece viene elicitata maggiormente da suggestioni verbali negative, per cui in questo caso l'apprendimento risulta essere meno importante. La nocebo iperalgesia può essere indotta da parole ed atteggiamenti, che portano immediatamente ad un peggioramento dei sintomi nel paziente²⁶.

Il persistere di una risposta placebo o nocebo è strettamente collegato al numero di volte, in cui un individuo viene sottoposto ad un trattamento efficace: un processo di condizionamento positivo a lungo termine porta ad una risposta placebo mantenuta nel tempo, mentre un condizionamento negativo a breve termine induce più facilmente una risposta nocebo²⁷. Questa caratteristica è da tenere in conto per la validità dei risultati di studi condotti a breve termine^{26,27;30-33}.

Un placebo erogato prima di un trattamento attivo è meno efficace rispetto alla sua somministrazione dopo il trattamento attivo, soprattutto se quest'ultimo è caratterizzato da un'esperienza positiva di beneficio^{25,28}.

Infine lo stimolo condizionato può replicare le proprietà di un trattamento attivo, quando viene ripetutamente alternato insieme ad esso in una procedura di condizionamento. Il placebo che segue il trattamento attivo può incrementare gli effetti specifici dell'intervento terapeutico, in modo da mantenerli nel tempo e da ridurre i potenziali effetti avversi^{27,28}.

Sebbene si cerchi di analizzare separatamente l'aspettativa del beneficio, indotta da suggestioni verbali, e l'apprendimento, legato al condizionamento, l'influenza reciproca tra questi due meccanismi emerge in numerosi studi^{24,27,29}.

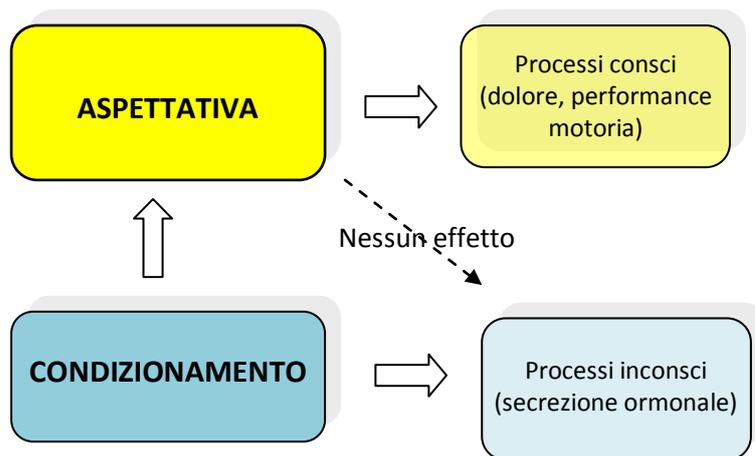


Figura 19: modello dei meccanismi dell'effetto placebo. I processi fisiologici consci sono influenzati dall'aspettativa indotta da stimoli verbali, pur eseguendo una procedura di condizionamento. I processi fisiologici inconsci non vengono assolutamente indotti dall'aspettativa, ma da meccanismi di condizionamento.

L'aspettativa è in grado di influenzare processi fisiologici consci, mentre non produce alcun effetto a livello dei processi biologici inconsci, modulati invece da una procedura di condizionamento (Figura 19).

Ad esempio la risposta placebo a livello del sistema dolore e dell'attività motoria è mediata dall'aspettativa

prodotta da stimoli verbali, mentre una manipolazione verbale non è in grado influenzare il sistema ormonale^{24,27}.

In accordo con le nuove teorie dell'apprendimento, per cui elementi cognitivi vengono coinvolti nel condizionamento secondo Pavlov, lo stesso condizionamento porta l'individuo ad aspettarsi che un dato evento segua un altro evento, sulla base dell'informazione che lo stimolo condizionato (cue contestuale) apporta a riguardo di quello incondizionato. Di conseguenza la risposta placebo deriva dal condizionamento, ma viene mediata dall'aspettativa.

Come abbiamo già sottolineato precedentemente il condizionamento sviluppa una risposta placebo di entità maggiore e più duratura rispetto l'aspettativa indotta da stimoli verbali: infatti la suggestione verbale induce cambiamenti nell'individuo senza la percezione

soggettiva di riduzione del dolore, mentre la procedura di condizionamento viene associata ad una percezione soggettiva di ipoalgesia²⁹.

Il contesto psicosociale, ovvero l'ambiente in cui il trattamento viene somministrato, rappresenta lo stimolo condizionato e l'elemento cruciale dell'effetto placebo, tanto da attribuirgli il significato di "guarigione contestuale". L'aspettativa è il meccanismo che avviene per primo, il condizionamento segue ed è dipendente dal successo del primo incontro tra il paziente ed il terapeuta: più grande è l'aspettativa, maggiore sarà l'effetto placebo e potenzialmente gli effetti del condizionamento associati ad un futuro trattamento³.

In ogni caso l'interazione tra aspettativa e condizionamento rimane un'area di ulteriore ricerca, essendo strettamente connessi all'effetto placebo nella pratica clinica.

Insieme al classico condizionamento, altri processi di apprendimento come l'esperienza passata e l'osservazione sociale mediano l'effetto placebo.

L'apprendimento attraverso l'osservazione sociale produce una risposta placebo di entità simile a quella indotta dal condizionamento, entrambe maggiori rispetto a quella prodotta da suggestioni verbali³².

L'osservazione sociale consiste sia in stimoli contestuali, ovvero l'ambiente che circonda il paziente, le parole, gli atteggiamenti, gli strumenti medici, sia nel comportamento pro-sociale, come la capacità di condividere i sentimenti e le emozioni altrui, la mimica e l'imitazione. Da quest'ultimo si evidenzia una correlazione tra la risposta placebo e le caratteristiche empatiche di un individuo, sebbene siamo nel contesto del condizionamento, indi per cui il comportamento del dimostratore modifica il comportamento successivo del soggetto sperimentatore.

La modellazione sociale è importante per lo sviluppo di processi di apprendimento tra le specie, includendo influenze culturali del giudizio psicofisico del dolore.

Studi neurofisiologici dimostrano che l'aspettativa modula l'attivazione del sistema inibitorio endogeno del dolore, che interessa risposte nocicettive spinali e corticali. Invece l'attesa di un aumento del dolore blocca i processi endogeni analgesici normalmente attivati dallo stimolo inibitorio (Figura 20)³³.

Ciò evidenzia come la risposta placebo influenza l'azione aspecifica dei farmaci, come nel dolore cronico il trattamento può non essere vantaggioso se il paziente si aspetta la non efficacia del trattamento e come l'esperienza precedente con trattamenti inefficaci può indurre aspettative di insuccesso.

Inoltre la combinazione di suggestioni verbali e di un possibile condizionamento sono fattori importanti per generare aspettativa di sollievo dal dolore. L'effetto placebo si presenta sia a livello di intensità di dolore riportata durante l'induzione, quando lo stimolo placebo è presente, sia nella riduzione dell'area di iperalgesia e di allodinia, determinate da meccanismi spinali segmentari intensità-dipendenti³⁴.

Di conseguenza si delinea la presenza dell'effetto placebo, espresso sia a livello spinale, sia a livello sopraspinale, ed il suo ruolo nella sensibilizzazione centrale (Figura 20).

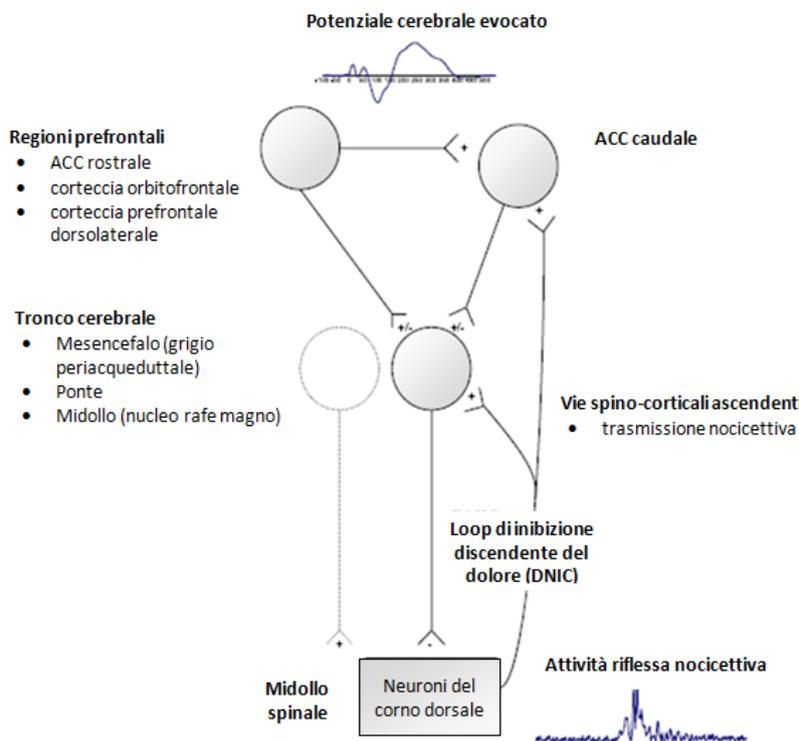


Figura 20: schematizzazione delle diverse strutture e vie coinvolte nella modulazione degli effetti legati all'aspettativa. Il contesto psicosociale (aspettativa, apprendimento condizionato) attiva reazioni anticipatorie guidate dalla corteccia prefrontale e mediate dalle vie cortico-cingolate e cortico-sottocorticali.

Le prime connessioni influenzano l'attività dei neuroni ACC (cingolo corticale anteriore), che rivalutano il significato del dolore in funzione di ciò che viene atteso o condizionato in modo appropriato. Le seconde modulano il sistema inibitorio discendente, localizzato nel tronco encefalico (DNIC). Una disfunzione di questi sistemi altera la risposta spinale e modifica la trasmissione di afferenze sensoriali del dolore.

L'aspettativa di iperalgesia blocca l'effetto inibitorio del DNIC sulla risposta spinale, riduce l'inibizione della risposta corticale e blocca completamente l'effetto analgesico riguardo la percezione del dolore.

Gli studi di Guo et al. analizzano la presenza dell'effetto placebo anche negli animali, il quale, in base alla sostanza somministrata, può coinvolgere sia il sistema oppioidi endogeni, sia altri sistemi non oppioidi-dipendenti.

Rispetto agli umani, negli animali si può escludere qualsiasi forma di condizionamento precedente e dimostrare che l'effetto placebo non sia una mera "convinzione" del paziente, ma che sia basato su meccanismi biologici e neurofisiologici legati all'aspettativa ed al condizionamento³⁸.

Anche nel topo la risposta placebo influenza l'aspetto comportamentale depressivo nel topo e riduce la secrezione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, producendo una ridotta risposta allo stress³⁹.

4.3 CONSIDERAZIONI ETICHE

Molti studi utilizzano il placebo come inganno ed elemento chiave della loro ricerca e, nella pratica clinica, si solleva ancor di più la questione controversa e complicata riguardo ad esso. Sia Chung che Kaptchuk nei loro lavori sperimentali sostengono l'eticità dell'effetto placebo, spiegando che il trattamento somministrato è efficace nell'alterare la trasmissione del dolore in modo simile ad altri interventi.

Non si evidenziano effetti negativi sullo stato d'animo, sull'atteggiamento verso la ricerca, sulla fiducia verso il clinico e nelle successive risposte al dolore nei soggetti informati dell'effetto placebo. La risposta placebo persiste in una seconda somministrazione, di entità leggermente minore (84%)³⁵.

Un trattamento "open-label" (non ingannevole) in un setting di relazione supportiva paziente-terapeuta produce una risposta placebo, che riflette un miglioramento dei sintomi senza inganno o dissimulazione, nel rispetto dei principi etici³⁶.

Il terapeuta rivela al paziente l'utilizzo del placebo come intervento inerte, dimostrandolo in quattro punti in quindici minuti:

- l'effetto placebo è un fenomeno reale e clinicamente potente;
- il nostro corpo può rispondere in modo automatico alla somministrazione del placebo, come i cani di Pavlov che iniziano a salivare appena sentono un campanello;
- un atteggiamento positivo aiuta ma non è necessario;
- ricevere l'intervento in modo accurato e leale è essenziale.

Indurre la risposta placebo senza inganno in un trattamento terapeutico è possibile attraverso un'accurata descrizione al paziente di ciò che si conosce sull'effetto placebo, incoraggiandolo a rimuovere l'incredulità, fornendo istruzioni per promuovere un'aspettativa positiva, ma realistica, ed indicazioni per aderire al rituale medico di intervento.

Si può ovviare al problema etico, per cui il placebo è visto come elemento di inganno, spiegando al paziente stesso che l'effetto placebo è un meccanismo neurobiologico insito in ogni individuo, quindi è il nostro stesso organismo che lo produce.

5. CONCLUSIONI

5.1 STRATEGIE CLINICHE DELL'EFFETTO PLACEBO

Alla luce di quanto abbiamo discusso, il terapeuta manuale deve considerare l'effetto placebo come un meccanismo intrinseco dell'intervento riabilitativo, attraverso il quale modifica il dolore muscoloscheletrico, e di conseguenza come una componente di outcome del trattamento.

Quindi è necessario elaborare strategie cliniche per massimizzare l'effetto placebo nel rispetto dei principi etici, improntando l'intervento del terapeuta manuale a livello del contesto psicosociale, fulcro intorno al quale ruota la risposta placebo.

Analizzando ogni singola componente del contesto psicosociale, rappresentata dal terapeuta manuale, dal paziente e dal setting clinico, si massimizza l'effetto specifico dell'intervento manuale (Figura 21).

Di seguito non si vuole presentare un protocollo da seguire pedestramente nella pratica clinica quotidiana, come un copione teatrale, ma si propongono strategie e strumenti clinici, in grado di aumentare l'efficacia di un trattamento terapeutico, già valido di per sé (v. Allegato "Vademecum del terapeuta manuale").

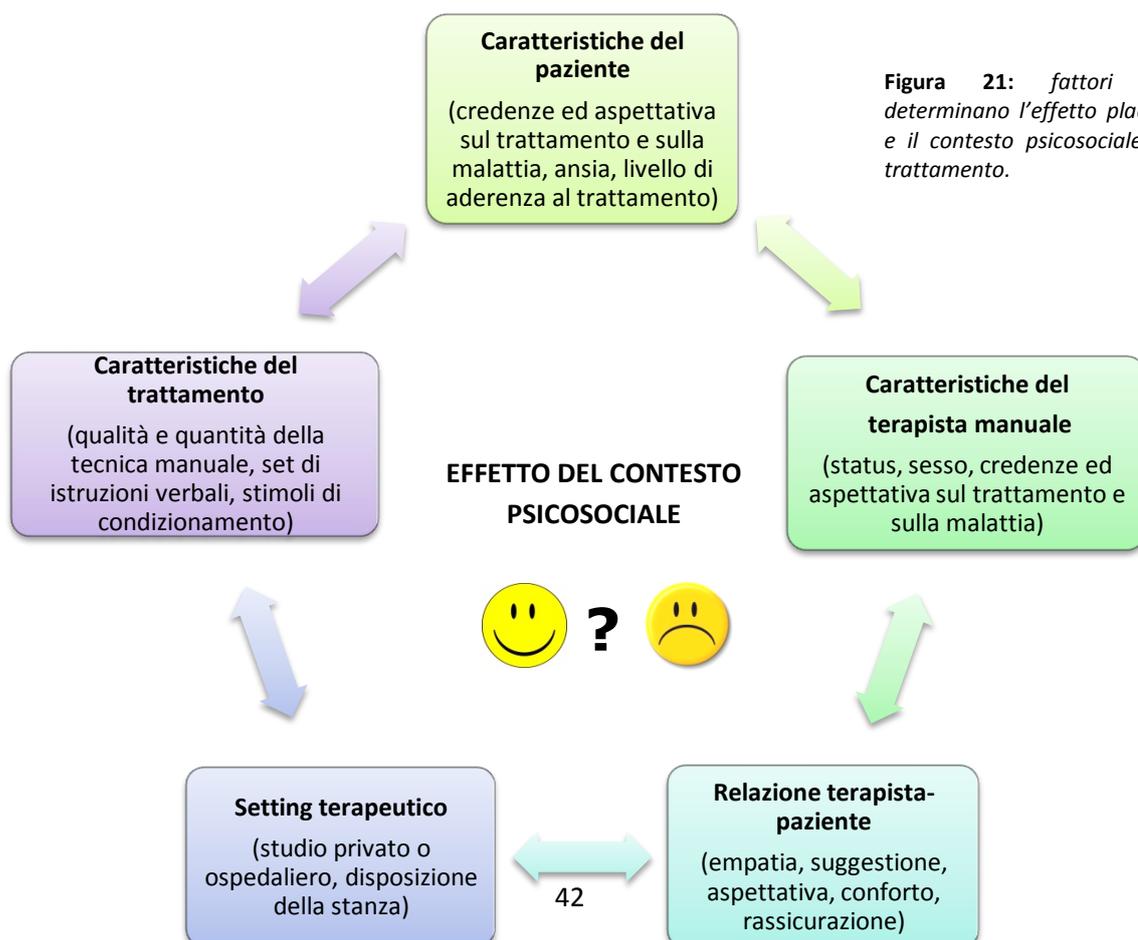


Figura 21: fattori che determinano l'effetto placebo e il contesto psicosociale del trattamento.

SETTING CLINICO

Il contesto clinico, ovvero l'ambiente vero e proprio in cui viene somministrato il trattamento, rappresenta lo scenario del rituale terapeutico.

Sebbene non ci siano riferimenti scientifici in letteratura, si elencano alcuni aspetti da tener conto nell'ambientazione del rituale terapeutico:

- l'ubicazione dello studio fisioterapico, privato o inserito in un setting ospedaliero, che può essere associato ad una precedente esperienza di beneficio terapeutico o meno per il paziente;
- la disposizione dello spazio nello studio fisioterapico, la presenza di una sala d'attesa accogliente e tranquilla, la posizione del lettino, della scrivania, di uno spazio per l'esercizio terapeutico;
- la tonalità cromatica utilizzata, in quanto i colori sono in grado di veicolare sensazioni a livello inconscio, sia positive che negative. L'influenza cromatica per i fruitori dell'ambiente viene affrontata nella cromoterapia, disciplina medica alternativa non sottoposta a verifiche sperimentali condotte con metodo scientifico;
- l'eventuale presenza di musica e suoni, evitando rumori spiacevoli di sottofondo;
- un'adeguata luminosità dello studio.

IL PAZIENTE

Dal momento che l'effetto placebo viene meno in presenza di uno stato d'animo del paziente negativo, come il desiderio di alleviare il dolore, la paura di sentire dolore e l'ansia, il terapeuta può indirizzare e ridurre questi fattori, sia attraverso una relazione terapeutica di tipo supportivo, sia attraverso l'uso di opuscoli educativi¹⁵ e di icone, sotto forma di immagini di anatomia, diagrammi che spiegano il tipo di lesione e la patofisiologia, schemi che riassumono come l'intervento terapeutico risolve il problema medico⁴¹.

Minimizzare lo stato d'animo negativo del paziente contribuisce ad innescare la risposta placebo, massimizzando l'effetto generale del trattamento, riducendo l'ansia ed incoraggiando il paziente.

L'aspettativa indotta nel paziente è considerata nella letteratura un fattore prognostico generale per l'outcome in condizioni di dolore muscoloscheletrico e può agire come moderatore di interventi specifici nel trattamento del dolore¹⁵.

Il terapeuta manuale deve valutare e massimizzare, nei limiti etici, l'aspettativa del paziente per ottimizzare il risultato clinico.

Da una parte, durante il processo decisionale di un trattamento, in presenza di livelli di evidenza scientifica simili tra due interventi terapeutici contrapposti, il clinico deve considerare il grado di maggior aspettativa di beneficio espresso dal paziente, dopo aver ovviamente escluso controindicazioni ed aver indagato la loro effettiva evidenza scientifica.

Dall'altra parte, per incrementare il livello di aspettativa, il terapeuta manuale può illustrare al paziente la probabilità di una risposta positiva al trattamento, sempre affiancata da prove di evidenza adeguate. L'intervento terapeutico deve essere quindi accompagnato da un set di istruzioni, dove il clinico promuove il potenziale successo di ciò che andrà ad effettuare per lo specifico problema del paziente.

Tenendo conto dei meccanismi di apprendimento e di condizionamento presenti in ogni individuo, il clinico deve indagare sull'esperienza passata del paziente verso la terapia manuale, in modo da ottenere una risposta placebo nei pazienti che riportano un successo precedente.

Durante la valutazione iniziale è bene interrogare il paziente se ha vissuto in passato un'esperienza simile e come è stata trattata. In base all'evidenza scientifica, il terapeuta manuale deve considerare la possibilità di replicare interventi precedenti, ai quali il paziente risponde efficacemente per associazione positiva ad essi. Al contrario evitare quelli che determinano un effetto nocebo per la connotazione negativa che hanno per l'individuo.

Anche l'osservazione sociale è cruciale nell'apprendimento del paziente, dove il proprio atteggiamento può essere modificato dall'atteggiamento di un altro individuo.

Il paziente viene influenzato in modo empatico dalla fiducia, dalla sicurezza e dal senso di riduzione di stress trasmessi dal terapeuta manuale, così come guardare un video di informazione o di consultazione clinica può essere uno strumento valido per mettere il paziente nella condizione simile di un altro individuo, sulla base della nuova teoria dei neuroni a specchio⁴².

Le caratteristiche empatiche individuali, così come il giudizio psicofisico del dolore, subiscono influenze sociali e variazioni culturali e razziali, da tener conto a seconda del paziente con cui instauriamo una relazione terapeutica.

IL TERAPISTA MANUALE

I primi trenta secondi possono essere decisivi per il successo o il fallimento di qualsiasi relazione, motivo per cui anche solo l'*aspetto* del terapeuta è in grado di influenzare l'impressione istantanea del paziente al primo incontro. La prima seduta di trattamento è fondamentale per lo sviluppo di una futura risposta placebo.

Sebbene i risultati degli studi riguardo la tenuta del professionista sanitario non portino a dati conclusivi sul dibattito pro e contro camice o divisa, gli esperti della comunicazione concordano nel constatare che i pazienti si aspettano che i terapeuti trasmettano professionalità, igiene e pulizia e che curino la propria persona, evitando motivi o colori particolarmente accesi o vistosi⁴³.

Anche la *voce* del professionista sanitario è un potente strumento terapeutico, che deve essere curato e protetto, in modo da migliorare le proprie capacità oratorie senza danneggiare gli organi di fonazione. Perciò sono necessarie una respirazione corretta ed un livello adeguato di idratazione⁴³.

Comunicare in maniera mirata ed intenzionale richiede la comprensione di come "forma" e ritmo del linguaggio influenzino chi ascolta. Come regola generale, solo le domande dovrebbero avere un'inflessione verso l'alto (la voce diventa più acuta alla fine della frase), mentre le affermazioni dovrebbero avere un'inflessione neutra, e gli ordini e le informazioni importanti un'inflessione verso il basso (la voce diventa più grave alla fine della frase).

Ogni comunicatore deve conoscere due qualità di comunicazione, l'avvicinabilità e la credibilità, denotate da specifiche caratteristiche vocali.

L'avvicinabilità è di grande aiuto nel creare un rapporto, nel raccogliere informazioni e nell'incoraggiare maggiore apertura da parte del paziente. E' caratterizzata da:

- tonalità, inflessione e ritmo della parlata variabili;
- voce animata, che sale e scende in modo naturale;
- la risata ed il gesticolare mentre si parla, come elementi utili nella fase di approccio.

Invece la credibilità entra in gioco per migliorare il rapporto e l'aderenza del paziente al trattamento, avvertendolo consciamente ed inconsciamente che deve fare attenzione a quanto viene detto, per aumentare le probabilità che tutto venga ricordato ed eseguito. E' caratterizzata da:

- stile della voce meno variabile, indipendentemente dal volume;

- le informazioni e le istruzioni espresse con un'inflessione discendente alla fine della frase;
- gesti e movimenti più contenuti;
- contatto di sguardi costante, ma non intimidatorio.

Altro potente strumento di comunicazione di ogni terapeuta è il *linguaggio del corpo*, che comprende cambi di postura, gesti distintivi, movimenti ripetuti, suddivisione dello spazio tra gli interlocutori, microsegnali (dilatazione delle pupille, sudorazione, rossore cutaneo).

Infine il terapeuta manuale, attraverso il *linguaggio*, gioca un importante ruolo nel promuovere l'effetto placebo e nel minimizzare la risposta nocebo: è necessario educare il professionista sanitario ad utilizzare tecniche di comunicazione per interagire in modo efficace con il paziente⁴⁴.

Le linee guida legali e sanitarie del consenso informato, le istruzioni da dare al paziente su come agire nel caso in cui i sintomi persistano o peggiorino e la discussione di eventuali effetti collaterali possono essere messe in atto stembrandole tramite un impiego oculato del *"priming"* semantico positivo.

Quest'ultimo è un processo attraverso il quale l'individuo estrae inconsciamente il significato delle parole a cui viene esposto, reagendo di conseguenza a seconda del significato percepito. E' necessario:

- utilizzare frasi che comunichino le informazioni necessarie, ma orientino al tempo stesso il paziente verso esperienze e risultati positivi, adoperando termini collegati a stati di comfort, pace, calma, rilassamento, benessere, sollievo, successo. Ad esempio utilizzare *"quando si sente di nuovo bene"* invece di *"quando non ha più male"*⁴³ oppure, durante l'infiltrazione di un anestetico, *"Le somministriamo un anestetico locale che addormenterà l'area in modo che la procedura sia confortevole"* invece di *"sentirai pungere come una puntura d'ape e questa sarà la parte peggiore della procedura"*⁴⁴;
- utilizzare le presupposizioni, ovvero affermazioni che danno per scontati elementi non espressi verbalmente ed iniziano con le congiunzioni *"quando"*, *"dopo"*, *"prima"*, *"mentre"*, *"durante"*. Un esempio è: *"Quando eseguirà l'esercizio regolarmente, noterà che i sintomi sono sotto controllo"*, dove viene presupposto che l'esercizio

verrà effettuato regolarmente, mentre l'attenzione del paziente viene concentrata sulla seconda parte della frase;

- introdurre comandi nascosti, ovvero ordini o istruzioni a sé stanti nascosti in una frase più lunga, come nell'esempio precedente;
- curare l'ordine delle informazioni, visto che le persone tendono a ricordare e a reagire soprattutto alla prima e/o all'ultima informazione di una serie, accertandosi di esporre e di ripetere le cose più importanti alla fine della frase;
- inserire parole scambio ("ma", "tuttavia"), per minimizzare reazioni eccessive a situazioni avverse possibili ma improbabili; vengono messe ad inizio frase, seguite da una "parola scambio" e poi da un'affermazione che presupponga un esito più positivo (formula: evento avverso possibile + parola scambio + rassicurazione). Ad esempio *"puoi chiamarmi se qualcosa ti preoccupa, ma ho valutato la tua caviglia e direi che sembra tutto a posto"* invece di *"la tua caviglia sembra a posto, ma se qualcosa ti preoccupa puoi sempre telefonarmi"*;
- evitare l'enfasi di contestualizzazioni negative, che aumentano il livello d'ansia del paziente. Ad esempio nella spiegazione di possibili effetti collaterali, cercare di fornire informazioni importanti, ma al tempo stesso rassicurare ed incoraggiare il paziente a tollerare inevitabili aspetti spiacevoli, orientandolo verso miglioramento e guarigione;
- impiegare nel colloquio con il paziente la sequenza ad imbuto, passando prima attraverso domande a risposta aperta per poi impiegare domande a risposta chiusa, più restrittive e specifiche, in modo da ottenere la maggior quantità di informazioni possibile⁴⁵;
- utilizzare lo stesso linguaggio somatico prodotto dal paziente, per condividere il vissuto del paziente.

LA RELAZIONE TERAPISTA-PAZIENTE

Secondo le evidenze scientifiche una relazione tra il terapeuta manuale ed il paziente di tipo *supportivo*, caratterizzata da empatia, atteggiamento rassicurante ed amichevole, attenzione, entusiasmo, speranza, conforto ed aspettativa positiva, risulta essere clinicamente più efficace rispetto ad un'interazione più formale, impersonale ed incerta⁴⁶.

Secondo Di Blasi in ogni intervento terapeutico il professionista sanitario può sottoporre un paziente ad una cura sia di tipo cognitivo, influenzando le credenze dell'individuo riguardo l'effetto del trattamento o la sua malattia, etichettandole in modo positivo, sia di tipo emotivo, evitando emozioni inutili, come la paura e l'ansia, e trasmettendo supporto, empatia, sicurezza e calore.

Il terapeuta manuale deve essere in grado di modellare le emozioni ed il pensiero del paziente sulla sua condizione clinica e sull'effetto del trattamento (*"behavioural shaping"*), guidandolo verso maggior consapevolezza ed attivazione delle sue capacità e sviluppando un atteggiamento più attivo ed efficace. E' necessario:

- porre attenzione alle eccezioni dello stato problematico (momenti in cui non si manifesta);
- shiftare l'interesse su esperienze esterne allo stato problematico;
- ridurre le proporzioni e l'impatto del problema tramite azioni sulle parti che lo compongono anziché sulla sua interezza;
- individuare e sviluppare soluzioni terapeutiche e stati desiderati.

Secondo il "meaning model" di Brody⁴¹, la risposta placebo viene indotta in misura maggiore nei pazienti in cui il significato legato alla malattia viene modulato positivamente ed è caratterizzato da tre principali componenti:

- procurare una comprensibile e soddisfacente spiegazione della malattia;
- dimostrare attenzione e preoccupazione nei confronti del paziente;
- mantenere la promessa di controllo dei sintomi e della situazione clinica.

Oltre al modello appena citato, la correlazione tra effetto placebo e relazione paziente-terapeuta di tipo supportivo ed empatico si basa anche sulla "teoria dei segni" di Pierce⁴¹, secondo il quale il segno rappresenta il veicolo di informazioni prodotto dall'essere umano, che necessita di una comprensione del significato simbolico e di meccanismi di apprendimento associativo (condizionamento). Infatti è presente una relazione tra:

- il clinico, ovvero il veicolo del segno;
- l'oggetto, ovvero il significato del segno, associato ad una potenziale risposta terapeutica;
- il paziente, ovvero l'interprete con l'idea che associa il veicolo del segno al suo significato primitivo.

Da qui si parla di “guarigione semeiotica”, che rappresenta l’effetto terapeutico diretto associato alla percezione e all’interpretazione dei segni, trasmessi dal contesto psicosociale della pratica clinica.

Ora riassumiamo brevemente alcune accortezze da mettere in atto in ogni fase del ragionamento clinico della seduta di trattamento.

Il terapeuta manuale deve iniziare a costruire una relazione con il paziente di tipo supportivo fin dall’inizio dell’incontro terapeutico, eventualmente andandolo a prendere in sala d’attesa ed accogliendolo, creando una condizione di sintonia e feeling. Le strategie di “rapport”, ovvero di immediata comprensione reciproca tra due persone, consistono nel:

- sorridere in modo autentico e non di circostanza;
- guardare il paziente direttamente negli occhi;
- stringere la mano del paziente, se è possibile, dove non importa l’intensità, ma il contatto completo di palmo e palmo e l’allineamento delle mani nella stretta⁴³.

La seduta di trattamento prosegue con la valutazione iniziale e la raccolta anamnestica, rispettando elementi di contenuto e di stile¹⁷.

Il terapeuta indaga in anamnesi:

- i sintomi del paziente patologia-dipendenti;
- le attività, lo stile di vita e le relazioni sociali, limitate dalla condizione del paziente, in un’ottica biopsicosociale;
- eventuali sintomi non correlati con la patologia;
- come il paziente comprenda la causa ed il senso della propria condizione clinica.

Lo stile dell’interazione include:

- un approccio cordiale ed amichevole;
- ascolto attivo (ripetere le parole del paziente, richiedere chiarimenti);
- empatia (“*posso capire quale difficoltà rappresenti per lei la sua malattia*”);
- alcuni secondi di silenzio riflessivo per meditare sul piano di trattamento;
- trasmettere fiducia ed aspettativa positiva per il risultato clinico.

Impostando il programma riabilitativo, il terapeuta manuale deve esprimere l'obiettivo terapeutico in termini positivi, specifici ed attivi, formulato in qualità di ciò che si desidera, non di ciò che non si vuole. Deve essere:

- chiaro e dettagliato;
- espresso al presente;
- realistico e sottoposto al controllo del paziente.

Infine a livello del trattamento terapeutico, è importante fornire un feedback efficace al paziente, permettendo un funzionale trasferimento di conoscenze alla persona. Le ricerche indicano che rinforzare risposte corrette funziona decisamente meglio, mentre sottolineare ciò che le persone sbagliano ha un effetto negativo; tuttavia si possono avere risultati migliori con una coerente e appropriata guida riguardo a ciò che è giusto e sbagliato.

5.2 IL PLACEBO COME ARTE DELLA MEDICINA

In conclusione, il placebo è stato considerato per molti anni un agente inerte, privo di un effetto attivo nel trattamento. Al contrario la recente letteratura dimostra che l'effetto placebo è un reale fenomeno psicobiologico, presente in ogni contesto terapeutico, e rappresenta la componente aspecifica dell'outcome di un trattamento.

Così il placebo è uno dei meccanismi neurofisiologici attraverso il quale la terapia manuale inibisce il dolore muscoloscheletrico e la risposta placebo rappresenta gli effetti del contesto psicosociale e del rituale terapeutico, che caratterizzano la pratica clinica.

Il contesto è costituito dalle parole, dagli atteggiamenti del paziente e del terapeuta, dal rituale terapeutico, in altri termini dall'ambiente che circonda il paziente ed il trattamento.

Agendo sui meccanismi dell'aspettativa e del condizionamento, il terapeuta manuale deve massimizzare l'effetto placebo per ottimizzare l'outcome clinico, sempre nel rispetto dei limiti etici.

Le strategie cliniche adottate sono rivolte a minimizzare gli atteggiamenti negativi del paziente e a massimizzare le aspettative realistiche sul successo del trattamento, attingendo dalle preferenze e dall'esperienza passata del paziente, il tutto sulla base dell'evidenza scientifica.

Gli studi illustrano che la componente fondamentale dell'effetto placebo è rappresentata dalla relazione terapeuta-paziente, di tipo supportivo, caratterizzata da empatia, calore, entusiasmo, fiducia, aspettativa positiva di beneficio, conforto ed incoraggiamento.

Il terapeuta manuale può adattare il setting clinico e l'ambiente del proprio studio, così come curare il proprio aspetto, trasmettendo professionalità, fiducia ed accoglienza. È necessario conoscere ed utilizzare tecniche di comunicazione per interagire in modo efficace con il paziente, in quanto la voce, il corpo ed il linguaggio diventano importanti strumenti terapeutici.

Così la risposta placebo rientra nella cosiddetta "arte della medicina" e deriva da processi che riguardano le capacità di autoguarigione del corpo, non attivati automaticamente ma che necessitano l'intervento di un professionista sanitario.

Sebbene si siano fatti notevoli progressi nel conoscere e comprendere l'effetto placebo, in futuro sarà necessario promuovere ulteriori studi sperimentali per svilupparne l'applicazione clinica in diversi contesti terapeutici. Infatti il fine ultimo consiste nel tradurre i risultati scientifici nella ricerca clinica per migliorare la cura del paziente, soprattutto in condizioni di dolore cronico, dove i trattamenti esistenti sono efficaci solo in parte nella risoluzione dei sintomi.

Pertanto ogni terapeuta manuale deve considerare il potenziale ruolo del placebo come meccanismo intrinseco del trattamento, attraverso il quale la terapia manuale modula il dolore muscoloscheletrico. Ciò non significa introdurre interventi sham o inefficaci nella pratica clinica, ma massimizzare l'effetto placebo, promuovendo una "guarigione contestuale" e riconoscendo il potere terapeutico dell' "arte della medicina".

6. KEY POINTS

L'effetto placebo è un fenomeno psicobiologico attivo, attribuibile ad ogni intervento terapeutico: quando viene effettuato un trattamento attivo, l'outcome clinico complessivo dipende sia dall'effetto specifico del trattamento stesso, sia dall'effetto aspecifico del setting terapeutico.

I meccanismi responsabili della risposta placebo sono sia psicosociali sia neurobiologici. L'aspettativa indotta da suggestioni verbali positive o negative determina l'entità dell'effetto placebo, soprattutto a breve termine. Invece il condizionamento e l'osservazione sociale portano a ipoalgesia placebo-relata di entità maggiore e a lungo termine.

Essi si basano su sistemi sia oppioidi sia non-oppioidi dipendenti, coinvolgono il circuito di modulazione discendente del dolore e di gratificazione dopaminergico.

Il contesto psicosociale è il prodotto dell'interazione tra il paziente, il terapeuta ed il setting clinico ed è responsabile del beneficio terapeutico. Ne consegue che la relazione terapeuta-paziente di tipo supportivo ed il rituale di somministrazione assumono un ruolo importante nella risposta placebo.

Si può ovviare al problema etico, per cui il placebo è visto come elemento di inganno, spiegando al paziente che l'effetto placebo è un meccanismo neurobiologico insito in ogni individuo e che è necessario contemplarlo nell'intervento terapeutico per massimizzare il beneficio del paziente.

Nonostante la necessità di promuovere ulteriori studi sperimentali per svilupparne l'applicazione clinica in diversi contesti terapeutici, il terapeuta manuale deve adottare strategie cliniche per massimizzare l'effetto placebo. Secondo la letteratura scientifica è importante:

- minimizzare gli atteggiamenti negativi del paziente;
- massimizzare le aspettative positive e realistiche sul successo del trattamento;
- considerare le preferenze e l'esperienza passata del paziente;
- instaurare una relazione terapeuta-paziente empatica di tipo supportivo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Associazione culturale Videoscienza (Internet). Testata giornalistica online (Milano). Consultato marzo 2012; disponibile all'indirizzo: <http://www.videoscienza.it/objects>
2. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebo change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Jan;36(1):339-54
3. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):686-95
4. Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med*. 2008 May;101(5):222-5
5. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA*. 1955;159:1602-6
6. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999 Nov;83(2):147-56
7. De la Fuente-Fernandéz R. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S72-4
8. 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
9. Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci*. 2011 Jan 12;31(2):439-52
10. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13354-62
11. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006 Mar;121(12):133-44
12. WMA. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Ferney-Voltaire: WMA; 2008
13. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2004;3:679-84

14. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther* 2008;14:531-8
15. Bialosky JE, Bishop MD, George SZ, Robinson ME. Placebo response to manual therapy: something out of nothing? *J Man Manip Ther.* 2011 Feb;19(1):11-9
16. PEDro – Physiotherapy Evidence Database (Internet). The George Institute for Global Health. Consultato maggio 2012; disponibile all'indirizzo: <http://www.pedro.org.au>
17. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE et al. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):999-1003
18. Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Barabas JA, George SZ. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMJ Musculoskelet Disord.* 2008 Feb 11;9:19
19. Bishop MD, Bialosky JE, Cleland JA. 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. *J Man Manip Ther.* 2011 Feb;19(1):20-5
20. Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD, Schäfer H, Maier C, Endres HG, Trampisch HJ, Molsberg A. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 24;167(17):1892-8
21. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, Erro JH, Ichikawa L, Barlow WE, Delaney K, Hawkes R, Hamilton L, Pressmann A, Kalsha PS, Deyo RA. A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med.* 2009 May 11;169(9):858-66
22. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain.* 2005 Jun;115(3):338-47
23. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation". *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):17-25
24. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Ranieri I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *Journal of Neuroscience.* 2003;23(10):4315-23

25. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006; 124:126-33
26. Colloca L, Sigaudo M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 2008 May;136(1-2):211-8
27. Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Igvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 2010 Nov;151(2):430-9
28. André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*. 2011 Jun;152(6):1233-7
29. Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, La Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, Valeriani M. Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):306-14
30. Geers AL, Wellmann JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1165-71
31. Geers AL, Wellmann JA, Fowler SL, Rasinki HM, Helfer SG. Placebo expectations and the detection of somatic information. *J Behav Med*. 2011 Jun;34(3):208-17
32. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009 Jul;144(1-2):28-34
33. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia-when the spine echoes what the brain expects. *Pain*. 2007 Jul;130(1-2):137-43
34. Matre D, Casey KL, Knardahl S. Placebo-induced changes in spinal cord pain processing. *J Neurosci*. 2006 Jan 11;26(2):559-63
35. Chung SK, Price DD, Verne GN, Robinson ME. Revelation of a personal placebo response: its effects on mood, attitudes and future placebo responding. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):281-8
36. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelely JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2010 Dec 22;5(12):e15591
37. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002;99(3):443-52
38. Guo JY, Wang JY, Luo F. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *J Psychopharmacol*. 2010 Oct;24(10):1561-7

39. Guo JY, Yuan JY, Sui F, Zhang WC, Wang JY, Luo F, Luo J. Placebo analgesia affects the behavioral despair tests and hormonal secretions in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 2011 Sep;217(1):83-90
40. 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
41. Miller FG, Colloca L. Semiotics and the placebo effect. *Perspect Biol Med.* 2010 Autumn;53(4):509-16
42. Bensing JM, Verheul W. The silent healer: the role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns.* 2010 Sep;80(3):293-9
43. Garner T, Khalid K. PNL per i medici: l'arte e la scienza del linguaggio per la guarigione. Alessio Roberti Editore – Nlp Italy; Novembre 2009
44. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011 Jun 27;366(1572):1922-30
45. Goodmann Cavallaro C, Kelley Snyder TE. Diagnosi differenziale in fisioterapia. Utet Scienze Mediche. 2005
46. Di Blasi Z, Karkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2001 Mar 10;357(9258):757-62

Allegato 1. VADEMECUM DEL TERAPISTA MANUALE

Elementi da considerare per massimizzare l'effetto placebo durante l'intervento terapeutico.

Adattare il setting clinico in base a:

- ✓ ubicazione dello studio, inserito in ambiente ospedaliero o meno;
- ✓ disposizione degli ambienti e suddivisione dello spazio (sala d'attesa, lettino, scrivania);
- ✓ tonalità cromatica;
- ✓ luminosità;
- ✓ presenza di musica o silenzio, evitando suoni fastidiosi.

L'aspetto del terapeuta manuale deve trasmettere:

- ✓ professionalità
- ✓ igiene e pulizia
- ✓ cura della persona, evitando motivi o colori dell'abbigliamento troppo accesi o vistosi.

Fare attenzione al primo incontro con il paziente:

- ✓ accogliere la persona in sala d'attesa ed accompagnarlo nello studio;
- ✓ instaurare il rapport, ovvero una condizione di feeling e sintonia:
 - sorridere in modo autentico e non di circostanza;
 - guardare il paziente direttamente negli occhi;
 - stringere la mano del paziente, dove è possibile.

Nella raccolta anamnestica rispettare elementi di contenuto, indagando:

- ✓ i sintomi del paziente patologia-dipendenti;
- ✓ le attività, lo stile di vita e le relazioni sociali, limitate dalla condizione del paziente, in un'ottica biopsicosociale;
- ✓ eventuali sintomi non correlati con la patologia;
- ✓ come il paziente comprenda la causa ed il senso della propria condizione clinica;

e rispettare elementi di stile, includendo:

- ✓ un approccio cordiale ed amichevole;
- ✓ ascolto attivo (ripetere le parole del paziente, richiedere chiarimenti);
- ✓ empatia (*"posso capire quale difficoltà rappresenti per lei la sua malattia"*);
- ✓ tecnica ad imbuto dall'uso di domande aperte verso le domande chiuse;
- ✓ alcuni secondi di silenzio riflessivo per meditare sul piano di trattamento.

Modulare la propria voce attraverso:

- ✓ respirazione corretta;
- ✓ idratazione adeguata;
- ✓ avvicinabilità, per raccogliere informazioni e per incoraggiare maggiore apertura da parte del paziente, caratterizzata da:
 - tonalità, inflessione e ritmo della parlata variabili;
 - voce animata, che sale e scende in modo naturale;
 - gesticolare durante il colloquio;
- ✓ credibilità, per migliorare il rapporto e l'aderenza del paziente al trattamento, caratterizzata da:
 - stile della voce meno variabile, indipendentemente dal volume;
 - le informazioni e le istruzioni espresse con un'inflessione discendente alla fine della frase;
 - gesti e movimenti più contenuti;
 - contatto di sguardi costante, ma non intimidatorio.

Utilizzare il linguaggio del corpo:

- ✓ postura;
- ✓ gestualità;
- ✓ sguardo;
- ✓ microsegnali (sudorazione, dilatazione delle pupille, rossore)

Instaurare una relazione terapeuta-paziente:

- ✓ di tipo supportivo;
- ✓ caratterizzata da empatia, fiducia, conforto.

Indurre un'aspettativa positiva riguardo il successo del trattamento:

- ✓ procurare una comprensibile e soddisfacente spiegazione della malattia o del disordine muscoloscheletrico;
- ✓ dimostrare attenzione e preoccupazione nei confronti del paziente;
- ✓ mantenere la promessa di controllo dei sintomi e della situazione clinica;
- ✓ porre attenzione alle eccezioni dello stato problematico (momenti in cui non si manifesta);
- ✓ shiftare l'interesse su esperienze esterne allo stato problematico.

Spiegare al paziente l'utilizzo e l'efficacia del placebo nell'intervento clinico, senza inganno e dissimulazione, nel rispetto dei principi etici:

- ✓ l'effetto placebo è un fenomeno reale e clinicamente potente;
- ✓ il nostro corpo risponde in modo automatico alla somministrazione del placebo, come i cani di Pavlov che iniziano a salivare appena sentono un campanello;
- ✓ un atteggiamento positivo del paziente aiuta ma non è necessario;
- ✓ ricevere l'intervento in modo accurato e leale è essenziale.

Modulare la risposta placebo del paziente, utilizzando suggestioni verbali positive per indurre aspettativa di beneficio terapeutico:

- ✓ comunicare le informazioni necessarie ed orientare il paziente verso esperienze e risultati positivi, adoperando termini collegati a stati di comfort, pace, calma, rilassamento, benessere, sollievo, successo;
- ✓ utilizzare le presupposizioni, ovvero affermazioni che danno per scontati elementi non espressi verbalmente ed iniziano con le congiunzioni "quando", "dopo", "prima", "mentre", "durante";
- ✓ introdurre comandi nascosti, ovvero ordini o istruzioni a sé stanti nascosti in una frase più lunga (*"Quando effettuerà l'esercizio regolarmente, noterà che i suoi sintomi sono sotto controllo"*);
- ✓ curare l'ordine delle informazioni, esponendo le cose più importanti alla fine della frase;
- ✓ inserire parole scambio ("ma", "tuttavia") per minimizzare reazioni eccessive a situazioni avverse (formula = evento avverso possibile + parola scambio + rassicurazione)
- ✓ evitare l'enfasi di contestualizzazioni negative, che aumentano il livello d'ansia del paziente;
- ✓ replicare il linguaggio somatico del paziente, utilizzato per descrivere il suo vissuto.

Durante il trattamento riabilitativo:

- ✓ definire gli obiettivi terapeutici in modo specifico, positivo, realistico e sotto il controllo del paziente;
- ✓ tener conto delle preferenze, del grado di aspettativa di beneficio e dell'esperienza passata del paziente nella scelta di una tecnica manuale;
- ✓ accompagnare l'esecuzione di una tecnica manuale con un set di istruzioni di ciò che si andrà ad effettuare;
- ✓ utilizzare opuscoli educativi, video di consulenza fisioterapica, immagini e schemi che spiegano al paziente il disordine muscoloscheletrico e come l'intervento terapeutico risolve il problema;
- ✓ trasmettere sicurezza e fiducia nell'esecuzione di una tecnica manuale;
- ✓ esprimere un feedback efficace e positivo, rinforzando le risposte corrette del paziente.

ALLEGATO 2. TABELLE DI INCLUSIONE

AUTORE	OBIETTIVO	METODOLOGIA	RISULTATI
Kaptchuk et al. 2008 RCT PEDro Scale: 8/10	Indagare se l'effetto placebo può essere suddiviso ed analizzato nelle componenti di osservazione/valutazione, di rituale terapeutico e di relazione paziente-terapeuta; in un secondo momento combinarle insieme per produrre un miglioramento nei pazienti con IBS	n = 262 partecipanti affetti da IBS Gruppo controllo Gruppo "relazione limitata" + agopuntura sham Gruppo "relazione aumentata" (relazione supportiva paziente-terapeuta) + agopuntura sham Misure di outcome: Global Improvement scale, VAS	L'effetto aspecifico del placebo influenza in modo clinicamente e statisticamente significativo l'outcome del trattamento ed è possibile combinare insieme le diverse componenti. La relazione paziente-terapeuta è la componente più importante.
Bialosky et al. 2008 RCT PEDro Scale: 6/10	Determinare l'effetto dell'aspettativa nell'ipoalgesia associata alla spinal manipulative therapy (SMT)	n = 60 soggetti sani, sottoposti a SMT Gruppo di aspettativa positiva Gruppo di aspettativa negativa Gruppo di aspettativa neutra Misura di outcome: Quantitative Sensory Testing (QST)	L'aspettativa influenza l'ipoalgesia associata a SMT e l'outcome dipende dalla localizzazione anatomica, determinata dal set di istruzioni. Si osserva iperalgesia nei soggetti in cui è stata indotta un'aspettativa negativa.
Bishop et al., 2011 RCT PEDro Scale: 5/10	Analizzare l'aspettativa del paziente collegata alla varietà di interventi terapeutici per low back pain (LBP) e determinare l'influenza dell'aspettativa verso una manipolazione spinale sull'outcome del paziente	n = 112 individui affetti da LBP, seguiti per 28 mesi 3 gruppi di trattamento Misure di outcome: alta/media/bassa aspettativa	Maggior aspettativa di beneficio da interventi terapeutici attivi e manuali rispetto al riposo, farmaci ed intervento chirurgico. Correlazione tra aspettativa di beneficio di un intervento e il conseguente beneficio reale.
Haake et al., 2007 RCT PEDro Scale: 8/10	Indagare se l'agopuntura è più efficace dell'agopuntura sham o delle usual care nel LBP cronico	n = 1162 soggetti affetti da LBP cronico Gruppo agopuntura convenzionale Gruppo agopuntura sham Gruppo usual care Misure di outcome: scala del dolore e della qualità della vita	L'agopuntura reale o sham è più efficace dell'intervento usual care in pazienti con LBP. Il beneficio tra i due tipi di agopuntura è simile.
Cherkin et al. 2009 RCT PEDro Scale: 8/10	Dimostrare l'efficacia dell'agopuntura in pazienti con LBP cronico rispetto le terapie convenzionali	n = 638 pazienti affetti da LBP Gruppo agopuntura individualizzata; gruppo agopuntura standardizzata; gruppo agopuntura sham; gruppo usual care. Misura di outcome: Roland-Morris Disability Questionnaire	L'agopuntura risulta più efficace delle terapie convenzionali, indipendentemente dalla tipologia e modalità di somministrazione

AUTORE	OBIETTIVO	METODOLOGIA	RISULTATI
Vase et al., 2005 RCT PEDro Scale: 5/10	Analizzare l'influenza dell'aspettativa, del desiderio di sollievo e dell'ansia nella placebo analgesia. In un secondo tempo determinare se la risposta placebo e i fattori psicologici possono essere antagonizzati dal naloxone	n = 26 donne affette da IBS (irritable bowel syndrome), assegnate in un gruppo con somministrazione di naloxone, l'altro con somministrazione di soluzione salina	Presenza di risposta placebo, che aumenta nel tempo, con una parallela riduzione di emozioni negative, come l'aspettativa del dolore e l'ansia. Questi fenomeni non sono mediati da meccanismi oppioidi-dipendenti.
Vase et al., 2003 RCT PEDro Scale: 5/10	Indagare quanto le suggestioni verbali positive e negative influenzano la percezione del dolore viscerale e cutaneo nei pazienti affetti da IBS	n = 13 donne affette da IBS Cinque situazioni sperimentali diverse, in cui viene provocato uno stimolo doloroso sia viscerale sia cutaneo, associato a suggestioni verbali positive o negative	Ipoalgesia placebo-relata indotta in situazione di aspettativa positiva e l'entità è maggiore per il dolore viscerale rispetto a quello cutaneo
Benedetti et al., 2003 RCT PEDro Scale: 7/10	Indagare il ruolo dell'aspettativa e del condizionamento in diverse risposte placebo	n = 60 soggetti sani con dolore ischemico indotto all'arto superiore e suddivisi in cinque situazioni sperimentali diverse. Outcome: VAS n = 10 soggetti affetti dal Morbo di Parkinson, suddivisi in un gruppo controllo, gruppo placebo e gruppo nocebo. Outcome: scala di performance motoria e rigidità. n = 95 soggetti sani suddivisi in nove situazioni sperimentali diverse. Outcome: concentrazione nel plasma del GH e del cortisolo	L'effetto placebo/nocebo è maggiore se le suggestioni verbali sono associate ad un periodo di preconditionamento. Esso viene mediato dal condizionamento quando sono coinvolte le funzioni fisiologiche inconscie, come la secrezione ormonale; mentre l'aspettativa prodotta da suggestioni verbali coinvolge maggiormente condizioni di dolore e la performance muscolare.
Colloca et al., 2006 RCT PEDro Scale: 6/10	Comprendere il ruolo di una precedente esperienza terapeutica positiva o negativa e degli intervalli di somministrazione dello stimolo rispetto l'entità della risposta placebo	n = 30 soggetti sani, suddivisi in tre gruppi e sottoposti ad una stimolazione dolorosa o tattile, associata ad una luce rossa (dolore) o verde (no dolore).	L'esperienza positiva/negativa precedente di un intervento terapeutico modula l'entità dell'effetto placebo/nocebo indotto dalla somministrazione del placebo o meno.
Colloca et al., 2008 RCT PEDro Scale: 7/10	Indagare il ruolo dell'apprendimento nella nocebo iperalgesia	n = 116 donne suddivise in quattro condizioni sperimentali diverse e sottoposte ad una stimolazione dolorosa o tattile, accompagnata dalla luce rossa o verde.	Al contrario della placebo ipoalgesia, dove il condizionamento produce un effetto maggiore rispetto alle semplici suggestioni verbali, nella nocebo iperalgesia l'apprendimento sembra essere meno importante.
Petrovic et al., 2010 RCT PEDro Scale: 7/10	Indurre un effetto placebo o nocebo in base alla tipologia degli stimoli e valutare la sua permanenza nel tempo	n = 46 soggetti sani, suddivisi in un gruppo con una sessione di condizionamento e in un gruppo con quattro sessioni. Vengono sottoposti a stimoli dolorosi e non, accompagnati da una luce rossa, verde o gialla.	Un condizionamento a lungo termine produce una risposta placebo e nocebo di entità maggiore e mantenuta nel tempo. Mentre un condizionamento a breve termine induce più facilmente una risposta nocebo.

AUTORE	OBIETTIVO	METODOLOGIA	RISULTATI
Andr�-Obadia et al., 2010 RCT PEDro Scale: 5/10	Analizzare l'azione placebo di riduzione del dolore in rTMS in base al timing di intervento	n = 45 soggetti con dolore neuropatico cronico, suddivisi in tre gruppi. Gruppo sham rTMS eseguita prima di quella attiva Gruppo sham dopo rTMS attiva con beneficio positivo Gruppo sham dopo rTMS attiva con risultato precedente negativo	La risposta placebo aumenta se la rTMS sham viene eseguita dopo quella attiva, soprattutto con esperienza positiva di beneficio; invece il dolore aumenta se eseguita dopo rTMS attiva e reale senza alcun beneficio.
Colloca et al., 2008 RCT PEDro Scale: 6/10	Indagare il contributo delle suggestioni verbali di beneficio e dell'esperienza precedente, attraverso il condizionamento	n = 44 soggetti sani suddivisi in tre gruppi: gruppo suggestioni verbali, gruppo condizionamento e gruppo controllo. Vengono sottoposti a stimolazione dolorosa associata all'applicazione di una crema inerte. Misure di outcome: componente N1 e N2-P2 del LEPs e percezione soggettiva del dolore	La riduzione del dolore indotta dalle suggestioni verbali avviene senza la percezione soggettiva della riduzione del dolore. Al contrario, le variazioni N2-P2 indotte dal condizionamento sono associate alla percezione soggettiva del dolore.
Geers et al., 2010 RCT PEDro Scale: 7/10	Indagare se gli individui con una disposizione all'ottimismo vengono maggiormente influenzati da aspettative placebo positive rispetto ai soggetti "pessimisti"	n =116 donne assegnate a random in due gruppi e sottoposte ad uno stimolo freddo. Al gruppo placebo viene somministrata una crema placebo, mentre al gruppo di controllo crema per mani. Misure di outcome: McGill Pain Questionnaire, pressione sanguigna e frequenza cardiaca.	L'effetto placebo � presente nel gruppo placebo in quanto le partecipanti si aspettano maggior protezione dallo stimolo; i soggetti con un'elevata disposizione all'ottimismo dimostrano una VAS minore rispetto al gruppo di controllo
Geers et al., 2011 RCT PEDro Scale: 6/10	Valutare se l'aspettativa legata al placebo altera l'individuazione di informazioni somatiche, in modo che l'informazione stessa sia coerente con l'aspettativa	n = 102 partecipanti randomizzati in tre gruppi con aspettativa diversa rispetto all'assunzione di una capsula. Gruppo con aspettativa ingannevole, gruppo con aspettativa "a doppio cieco", gruppo di controllo senza aspettativa	Si evidenzia la varieta� nell'identificare le sensazioni corporee come risultato dell'aspettativa verso il placebo. Inoltre dipende dalla tipologia di aspettativa che viene indotta.
Colloca et al., 2009 RCT PEDro Scale: 7/10	Investigare il ruolo dell'apprendimento attraverso l'osservazione sociale nella placebo analgesia, ovvero quanto i soggetti apprendano osservando l'esperienza analgesica di un altro soggetto	n = 48 donne suddivise in tre gruppi sperimentali: il gruppo di osservazione sociale, il gruppo condizionamento ed il gruppo suggestione verbale. Misure di outcome: scala soggettiva del dolore, questionario sull'empatia, ECG	L'apprendimento attraverso l'osservazione sociale produce una risposta placebo di entita� simile a quella indotta dal condizionamento. Possibile correlazione tra la risposta placebo e le caratteristiche empatiche dell'individuo.

AUTORE	OBIETTIVO	METODOLOGIA	RISULTATI
<p>Goffaux et al., 2007 RCT PEDro Scale: 6/10</p>	<p>Indagare l'effetto dell'aspettativa sull'entità di inibizione discendente del dolore e dei processi spinali coinvolti</p>	<p>n = 22 soggetti sani suddivisi nel gruppo aspettativa-placebo e nel gruppo aspettativa-nocebo. Stimolazione del riflesso di stiramento attraverso il n. surale associata ad immersione dell'arto superiore nell'acqua fredda</p>	<p>L'aspettativa placebo-relata modula l'attivazione del sistema endogeno di inibizione del dolore, influenzando le risposte nocicettive corticali e spinali. Invece l'aspettativa di iperalgesia blocca i processi endogeni analgesici.</p>
<p>Matre et al., 2006 PEDro Scale: 5/10</p>	<p>Determinare se i fattori psicologici coinvolti nella placebo analgesia modificano i meccanismi spinali di sensibilizzazione centrale</p>	<p>n = 64 soggetti sani, n = 29 al termine dello studio. Suddivisi in gruppo placebo e gruppo controllo, dove viene applicato uno stimolo caldo (area iperalgica e allodinia di base). Introdotto magnet placebo in modo nascosto nel gruppo placebo, mentre viene informato il gruppo controllo. Misure di outcome: VAS, area iperalgesia ed allodinia, pressione sanguigna e frequenza cardiaca.</p>	<p>L'effetto placebo riduce l'area di iperalgesia e di allodinia della condizione base, dimostrando che l'aspettativa è una componente principale nel controllo cognitivo della sensibilizzazione centrale.</p>
<p>Chung et al., 2007 RCT PEDro Scale: 4/10</p>	<p>Analizzare se la consapevolezza di un partecipante allo studio di aver avuto beneficio attraverso un trattamento placebo modifica la sua risposta ai trattamenti successivi ed altera lo stato d'animo e le sue percezioni.</p>	<p>Studio I (contesto clinico): 11 soggetti affetti da IBS, sottoposti in precedenza ad uno studio placebo e consapevoli di ciò, partecipano ad un'intervista. Studio II (contesto sperimentale): 77 soggetti suddivisi in tre gruppi e sottoposti ad uno stimolo caldo associato ad una crema inerte. Al gruppo 1 viene rivelato il beneficio dovuto al placebo.</p>	<p>Non si evidenziano effetti negativi sullo stato d'animo, sull'approccio verso la ricerca, sulla fiducia verso il clinico e nelle successive risposte al dolore nei soggetti informati dell'effetto placebo. La risposta placebo persiste in una seconda somministrazione, di entità leggermente minore (84%).</p>
<p>Kaptchuk et al., 2010 RCT PEDro Scale: 7/10</p>	<p>Valutare se un trattamento placebo "open-label" (non ingannevole), con una spiegazione razionale, sia più efficace del non trattamento nella riduzione dei sintomi correlati a IBS in un setting abbinato alla relazione terapeuta-paziente</p>	<p>n = 80 donne affette da IBS, assegnate al gruppo "open-label", dove viene spiegato il razionale della placebo analgesia, o al gruppo controllo senza trattamento. Misure di outcome: Global Improvement Scale ed altre scale collegate alla patologia.</p>	<p>Un trattamento "open-label" in un setting di relazione supportiva paziente-terapeuta produce una risposta placebo, che riflette un miglioramento dei sintomi senza inganno o dissimulazione, nel rispetto dei principi etici.</p>
<p>Vase et al., 2002 METANALISI PEDro Scale: N/A</p>	<p>Analizzare attraverso due metanalisi se l'entità della risposta placebo cambia in base allo scopo e all'uso del placebo nello studio. In seguito valutare se l'entità dell'effetto placebo varia in base all'uso delle singole suggestioni verbali, del condizionamento o all'associazione di entrambi.</p>	<p>n₁ = 23 studi, in cui uso del placebo come gruppo di controllo n₂ = 14 studi, che analizzano i meccanismi della placebo analgesia</p>	<p>L'effetto placebo risulta essere maggiore negli studi che analizzano i meccanismi della placebo analgesia, in quanto inducono un'aspettativa maggiore. La risposta placebo è maggiore quando le suggestioni verbali vengono associate al condizionamento.</p>

AUTORE	OBIETTIVO	METODOLOGIA	RISULTATI
Guo et al., 2010 PEDro Scale: N/A	Investigare se la placebo analgesia nel topo può essere suddivisa in una componente oppioide e in una componente non-oppioide, simile al contesto umano	I topi vengono suddivisi in sette gruppi, in cui viene somministrata una soluzione placebo insieme ad una soluzione farmacologica (morfinina o aspirina), e testati attraverso una piastra calda.	In base alla sostanza somministrata, viene prodotto un effetto placebo che può coinvolgere sia il sistema oppioidi endogeni, sia altri sistemi non oppioidi-dipendenti. Nel topo si può escludere qualsiasi forma di condizionamento precedente.
Guo et al., 2011 PEDro Scale: N/A	Investigare se la placebo analgesia nel topo influenza l'aspetto comportamentale depressivo e la secrezione ormonale dell'animale.	I topi vengono suddivisi in quattro gruppi, a cui viene somministrata una soluzione salina insieme ad una soluzione farmacologica (morfinina o clomipramina). Outcome: test di mobilità del topo e concentrazione di ACTH e corticosterone nel plasma.	La risposta placebo influenza l'aspetto comportamentale depressivo nel topo e riduce la secrezione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, producendo una diminuita risposta allo stress.

ALLEGATO 3. TABELLE DI ESCLUSIONE

<i>Articoli esclusi per argomenti non pertinenti con l'obiettivo della tesi</i>
Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses.
Doherty M, Dieppe P. The “placebo” response in osteoarthritis and its implications for clinical practice.
Colloca L, Benedetti F, Porro CA. Experimental designs and brain mapping approaches for studying the placebo analgesic effect.
Wallace M. Physiology of the placebo effect, and the evidence for changes in brain metabolism.
Biller-Andorno N. The use of placebo effect in clinical medicine—ethical blunder or ethical imperative?
Jonas WB. Reframing placebo in research and practice.
Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice.
Raz A, Harris CS, de Jong V, Braude H. Is there a place for (deceptive) placebos within clinical practice?
Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics.
Zhang W, Luo J. The transferable placebo effect from pain to emotion: changes in behavior and EEG activity.
Klosterhalfen S, Enck P. Neurophysiology and psychobiology of the placebo response.
Craggs JG, Price DD, Verne GN, Perlstein WM, Robinson MM. Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia.
Pollo A, Benedetti F. Placebo response: relevance to the rheumatic diseases.
De La Fuente-Fernandez R. The biochemical bases for reward. Implications for the placebo effect.
Pollo A, Torre E, Lopiano L. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's patients.
Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M. Reconsidering the placebo response from a broad anthropological perspective.
Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia.
Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, de la Fuente-Fernandez R et al. Effects of expectations on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease.
Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M et al. Placebo responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus.

<i>Articoli esclusi per situazioni cliniche e sperimentali non correlate alla situazione di dolore</i>
Bingel U, Colloca L, Vase L. Mechanisms and clinical implications of the placebo effect: is there a potential for the elderly? A mini-review.
Vits S, Cesko E, Enck P, Hillen U, Schadendorf D, Schedlowski M. Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system.
Pollo A, Carlino E, Benedetti F. Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to the physical performance.

Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications.
De la Fuente-Fernandez R. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect.
Pollo A, Carlino E, Benedetti F. The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue.
Pollo A, Carlino E, Benedetti F. Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to physical performance.
Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is sit doping in sport competitions?
Strafella AP, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation.
Lanotte M, Lopiano L, Torre E, Bergamasco B, Colloca L, Benedetti F. Expectation enhances autonomic responses to stimulation of the human subthalamic limbic region.
Pollo A, Benedetti F. The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance.

<i>Articoli esclusi per ridotta rilevanza dal punto di vista scientifico e metodologico</i>
Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects.
Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research.
Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain.
Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain.
Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.
Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR et al. Sham device v inert pill: randomized controlled trial of two placebo treatments.
Carlino E, Pollo A, Benedetti F. Placebo analgesia and beyond: a melting pot of concepts and ideas for neuro science.
Linde K, Fassler M, Meissner K. Placebo interventions, placebo effects and clinical practice.
Bialosky JE, Bishop MD, George SZ, Robinson ME. Placebo response to manual therapy: something out of nothing?
Weeks RE, Newman E. Behavioral factors in the placebo response.
Miller FG, Colloca L. Semiotic and the placebo effect.
Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health.
Neumann M, Edelhauser F, Kreps GL, Scheffer C, Lutz G, Tauschel D, Visser A. Can patient-provider interaction increase the effectiveness of medical treatment or even substitute it?—an exploration on why and how to study the specific effect of the provider.
Vernillo A. Placebos in clinical practice and the power of suggestion.
Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought.
Ernst E. Placebo: new insights into an old enigma.

Koshi EB, Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature.
Eipeert F, Finsterbush J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia.
Barrett B, Muller D, Rakel D, Rabago D et al. Placebo, meaning and health.
Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice.
Hyland ME. Using the placebo response in clinical practice.
Hyland ME. Motivation and placebos: do different mechanisms occur in different contexts?
Dobrila-Dintinjana R, Nacinovic-Duletic A. Placebo in the treatment of pain.
Brody H, Miller FG. Lessons from recent research about the placebo effect--from art to science.
Morton DL, EL-Deredy W, Watson A, Jones AK. Placebo analgesia as a case of a cognitive style driven by prior expectation.
Bensing JM, Verheul W. The silent healer: the role of communication in placebo effects.
Lidstone SC, Schulzer M. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease.
Morton DL, Watson A, El-Deredy W, Jones AK. Reproducibility of placebo analgesia: effect of dispositional optimism.
Kaptchuk TJ, Shaw J, Kerr CE, Conboy LA et al. "Maybe I made up the whole thing": placebos and patients' experiences in a randomized controlled trial.
Howland RH. Understanding the placebo effect. Underlying psychological & neurobiological processes.
Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain.
Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect.
Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects.
Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. Further evidence for individual differences in placebo responding: a interactionist perspective.
Barron CJ, Moffett JA, Potter M. Patient expectations of physiotherapy: definitions, concepts and theories.
Wason AD, Kaptchuk TJ. The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain.
Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect.
De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting.
Stewart-William S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate.
Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M et al. An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain and acupuncture treatment.