



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Fisioterapia

**IL RUOLO DELL'EFFETTO PLACEBO E NOCEBO IN  
FISOTERAPIA**

Relatore:

**Paola Casoli**

Tesi di Laurea di:

**Marco De Angeli**

Anno accademico 2019-2020

## **INDICE**

### **1 ABSTRACT**

### **2 INTRODUZIONE**

2.1 Etimologia e definizioni effetto placebo ed effetto nocebo

2.2 Effetto placebo ed effetto nocebo

2.3 I meccanismi neurobiologici dell'effetto placebo ed effetto nocebo

2.4 Fisiologia del dolore

2.5 Fattori che influenzano l'effetto placebo e nocebo

2.6 Il contesto psicosociale

2.7 Fattori contestuali

2.7.1 Caratteristiche del Fisioterapista

2.7.2 Caratteristiche della persona assistita

2.7.3 La relazione persona assistita-fisioterapista

2.7.4 Caratteristiche del trattamento

2.7.5 Contesto sanitario

2.8 Implicazioni etiche in riferimento all'effetto placebo e nocebo

### **3 MATERIALI E METODI**

3.1 Strategia di ricerca della letteratura

3.2 Criteri d'inclusione ed esclusione

3.3 Selezione degli studi.

### **4 RISULTATI**

4.1 Presentazione degli articoli inclusi

4.2 Analisi degli articoli

4.3 Valutazione degli articoli

### **5 DISCUSSIONE**

5.1 Limiti della tesi

### **6 CONCLUSIONE**

### **7 BIBLIOGRAFIA**

# **1 ABSTRACT**

## **Introduzione:**

Questa revisione narrativa tratta il tema dell'effetto placebo e nocebo, dei fattori contestuali e i fattori biopsicosociali nella clinica fisioterapica. Espone i processi neurobiologici alla base di questi fenomeni.

## **Obiettivi:**

L'obiettivo di questa ricerca narrativa è di verificare l'efficacia e il ruolo dell'effetto placebo e nocebo nella gestione del dolore, di meglio comprendere quali sono i fattori e meccanismi psiconeurobiologici che sottostanno a tali fenomeni e quali implicazioni gli stessi fenomeni possono avere nella pratica clinica fisioterapica.

## **Metodo:**

Si è condotta una ricerca sulle banche dati PUBMED, PEDRO e MEDLINE utilizzando dei criteri di inclusione ed esclusione per rendere l'indagine più mirata riguardo l'argomento, includendo tutti gli articoli che trattassero degli effetti placebo, nocebo e dei fattori di contesto in ambito fisioterapico e del loro utilizzo per la riduzione del dolore muscoloscheletrico.

## **Risultati:**

Gli studi sono stati trattati con esaustività e valutati rispetto agli obiettivi prestabiliti da questa tesi. Considerando gli articoli scientifici osservati e analizzati nella discussione di questo lavoro, si può confermare l'efficacia dell'effetto placebo nella gestione del dolore cronico, in situazioni sperimentali com'è stato affrontato negli RCT. La comprensione approfondita di ciò che s'intenda per effetto placebo e nocebo fornisce al fisioterapista strumenti fondamentali per realizzare un intervento di "pain management" efficace. Capire i meccanismi che creano l'effetto placebo e nocebo permette al professionista di evitare il peggiorare dei sintomi del paziente e di potenziare i risultati del suo intervento.

## **Termini Chiave:**

Placebo and nocebo effect, placebo and nocebo effect in physiotherapy.

## **2 INTRODUZIONE**

### **2.1 Etimologia e cenni storici effetto placebo e nocebo**

Il termine “placebo” è l’indicativo futuro del verbo latino “placere” (“io piacerò”). Meno noto è il fatto che abbia origine da un passo della Bibbia latina, grossolanamente tradotto da San Girolamo, autore della traduzione della antica Bibbia greca ed ebraica in latino. Il versetto ha oggi questa forma: «Io camminerò alla presenza del Signore sulla terra dei viventi» (Bibbia Revisionata), ma Girolamo tradusse in latino: «Placebo Domino in regione vivorum», ossia «Piacerò a Dio nella regione dei viventi», fraintendendo il termine ebraico ethalekh (“Camminerò davanti a/alla presenza di”). Il termine “placebo”, dunque, è nato da un madornale errore di traduzione (1).

Da allora la parola placebo venne associata all’ipocrisia e a comportamenti non veritieri. A conferma di ciò, nei celebri “Canterbury Tales”, lo scrittore Geoffrey Chaucer chiamò proprio Placebo il fratello del protagonista di un racconto, descrivendolo come un mercante adulatore e ipocrita.

Il termine “placebo” appare con il significato più vicino a quello odierno solo nel 1785, ad opera di Motherby in un dizionario medico, definendolo come: un metodo banale o grossolano di medicina comune.

Nel 1894 assume il significato di “sostanza inattiva, inerte”, ancora oggi parte centrale della definizione di placebo nei dizionari di oggi.

L’effetto placebo fu descritto per la prima volta come –un vero effetto psicoterapeutico– dal medico T.C Graves in una pubblicazione su Lancet, riferito all’effetto dei farmaci nel trattamento di un caso di ritardo della pubertà in una paziente con “paralisi-isterica”. Era il 1920.

Il termine “nocebo” è l’indicativo futuro del verbo latino “nocere” (“io nuocerò”). Il primo ad utilizzare questo termine fu Walter P. Kennedy nel 1961 nella sua opera “the nocebo reaction”, dove tentava di spiegare gli effetti avversi del placebo. (2)

## 2.2 Effetto placebo e nocebo

Tradizionalmente, un placebo era una compressa di carboidrati somministrata con l'intento di calmare un paziente altrimenti incurabile o di individuarne uno mistificante grazie al successo della terapia fittizia. Per definizione, tuttavia, il contenuto della compressa è assolutamente irrilevante: l'effetto placebo è innescato non dallo zucchero ma dal significato simbolico che il paziente gli attribuisce. (3)

Il significato clinico di placebo include qualsiasi sostanza o terapia priva di un principio attivo, che viene somministrata a un paziente con l'obiettivo di trattare il suo problema e che produce effetti e benefici indotti dalle aspettative di miglioramento del paziente stesso, che è inoltre influenzato dal contesto psicosociale cui si trova. L'effetto placebo è un fenomeno neurobiologico reale che si innesca a livello del sistema nervoso centrale del paziente; e la causa non proviene dal contenuto del placebo in sé ma da ciò che esso sta a simboleggiare. L'effetto placebo è percepito in patologie come per esempio il Parkinson dove il placebo induce la produzione di Dopamina nel Nucleo Subtalamico responsabile per il controllo del movimento. L'effetto nocebo è il fenomeno contrario all'effetto placebo pur basandosi su analoghi processi neurofisiologici. Però in questo caso, l'anticipazione e l'aspettativa per un risultato negativo possono condurre al peggiorarsi di un sintomo o di una malattia.

L'effetto nocebo può essere considerato un effetto placebo, visto che anch'esso è generato dalla somministrazione di una sostanza inerte. Tuttavia, per indurre un effetto nocebo, insieme alla sostanza inerte deve esser aggiunto un contesto negativo, per esempio (4) suggestioni verbali di peggioramento dei sintomi, in modo da indurre delle aspettative negative sul risultato. Quindi, quando il contesto psicosociale positivo, tipico invece del placebo, viene modificato in direzione opposta, ci si trova nel contesto che permette di studiare l'effetto nocebo. Da un punto di vista etico, è molto difficile realizzare studi sull'effetto nocebo. Di fatto, mentre indurre un effetto placebo è certamente etico, in molte circostanze (4) cercare di ottenere un effetto nocebo richiede una procedura stressante ed ansiogena poiché le aspettative negative, generate attraverso le informazioni verbali, potrebbero determinare un reale peggioramento delle condizioni della persona.

### **2.3 I meccanismi neurobiologici alla base degli effetti Placebo e Nocebo**

Placebo e nocebo coinvolgono distinti sistemi modulatori top-down utilizzando diversi neurotrasmettitori chiave: oppioidi endogeni, dopamina, cannabinoidi, ossitocina e vasopressina sono coinvolti nel placebo mentre colecistochinina, dopamina, disattivazione degli oppioidi ed attivazione di cicloossigenasi-prostaglandine sono coinvolti nel nocebo (5).

Il dolore è stato il modello più utilizzato in ambito di ricerca scientifica per descrivere la rete neurale coinvolta durante le risposte placebo e nocebo (6). L'analgesia placebo e l'iperalgia nocebo coinvolgono in gran parte, con attivazione opposta, numerose aree cerebrali: tra questi, l'analgia placebo è principalmente associata ad un aumento dell'interazione tra le regioni della corteccia prefrontale dorsolaterale, della corteccia cingolata anteriore rostrale, dell'ipotalamo, dell'amigdala, della sostanza grigia periacqueduttale e della ridotta attività nelle aree di elaborazione del dolore come il talamo, l'insula e la corteccia somatosensoriale. Al contrario, le aspettative negative di dolore aumentano l'attivazione di regioni affettivo-cognitive come la corteccia cingolata anteriore caudale, la corteccia prefrontale, l'insula e l'ippocampo. Inoltre, placebo e nocebo sono in grado di modulare l'elaborazione del dolore a livello spinale.

## 2.4 Il dolore

Il dolore è un'esperienza multidimensionale, complessa e diversificata che include:

- Identificazione dello stimolo in termini di localizzazione e caratteristiche (sistema sensoriale-discriminativo).
- Attivazione dei riflessi autonomici soprasspinali, tonalità affettiva sgradevole e spinta motivazionale dell'organismo a reagire attivando il sistema motorio (sistema motivazionale-affettivo).
- Elaborazione della stimolazione dolorosa in termini di memorizzazione, attenzione e vigilanza (sistema cognitivo-valutativo)

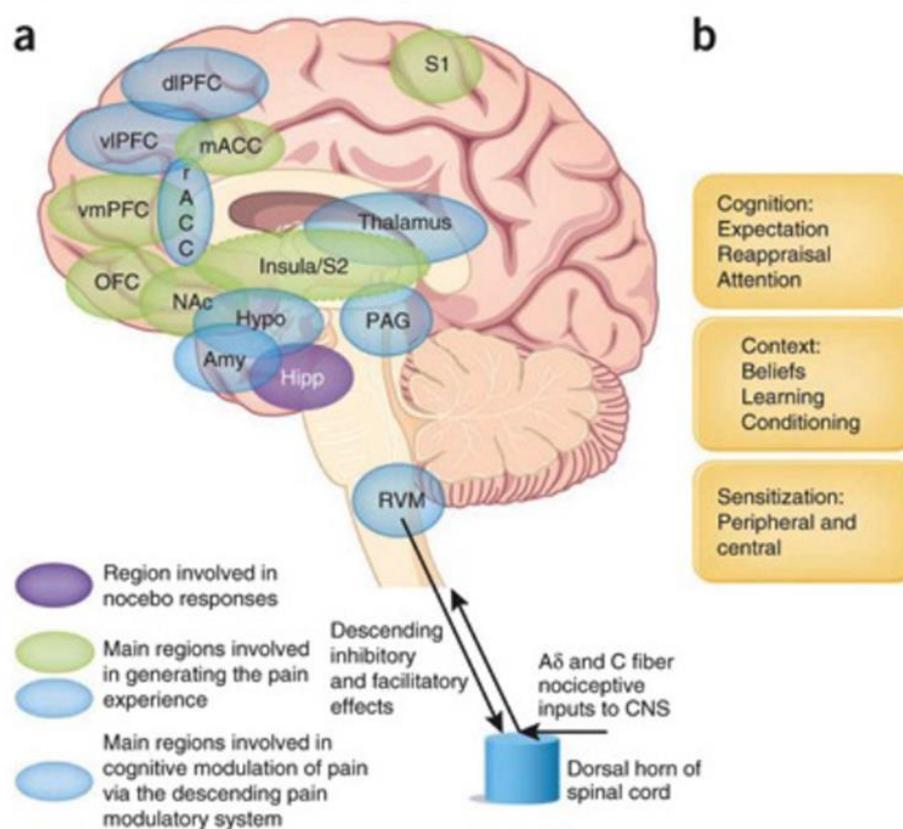
Definizione clinica “Il dolore è ciò che il paziente dice che esso sia, ed esiste ogni qual volta egli ne affermi l'esistenza.” (Sternbeck 1974)

Dolore: “una spiacevole esperienza sensitiva ed emotiva associata ad un reale e/o potenziale danno tissutale, o descritta come tale. Il dolore è sempre un'esperienza soggettiva. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita. Sicuramente si accompagna ad una componente somatica ma ha anche un carattere spiacevole, e perciò, ad una carica emozionale”. (IASP 1979).

- 1) La definizione riconosce per la prima volta che il dolore può insorgere anche quando il danno tissutale non è presente.
- 2) la IASP riconosce il dolore quale stato psicologico soggettivo.

## 2.5 Fisiologia del dolore

La percezione del dolore normalmente è data dall'attivazione del recettore nocicettivo periferico, che si attiva per segnalare un danno tissutale. L'attivazione del nocicettore afferente primario fa sì che il segnale venga trasmesso al corno dorsale nel midollo spinale dove avviene la sinapsi con il secondo neurone afferente e lo stimolo ascende nelle diverse regioni superiori: il Talamo per il tratto spino talamico controlaterale e il tronco cerebrale attraverso il tratto spino reticolare e il tratto spino mesencefalico.



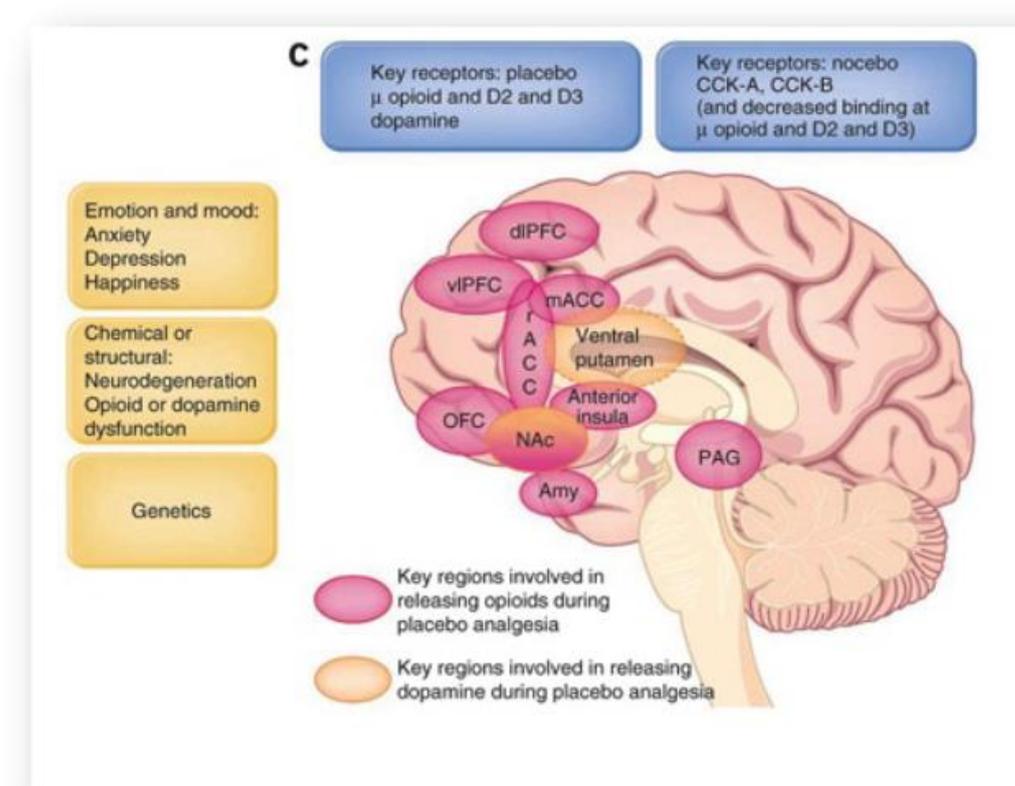
Nature Medicine 16, October 2010 Pic 1

Le proiezioni spinali per il tronco cerebrale permettono l'integrazione dell'informazione nocicettiva con l'attività omeostatica, l'attività eccitatoria, i processi autonomi che proiettano indirettamente l'informazione nocicettiva per il prosencefalo (7).

I neuroni del tratto spino talamico si dividono in due gruppi principali.

Uno è il tratto anterolaterale, che insieme alle proiezioni di midollo, ponte e mesencefalo, finisce nei nuclei ventroposteriore e posteriore del talamo. Si pensa che questi neuroni siano coinvolti nella componente discriminativa del dolore.

L'altra via termina più medialmente nel nucleo intralaminare e include i nuclei centrolaterale, ventroposterolaterale e sottomediano. Essi proiettano al sistemalimbico, per questo si pensa che esso è coinvolto nelle componenti affettive e motivazionali del dolore. A livello corticale le aree che rispondono agli stimoli dolorosi sono la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, la corteccia insulare, la corteccia insulare anteriore, la corteccia prefrontale, la corteccia parietale e la corteccia temporale (7). I centri importanti per il dolore sono la Sostanza Grigia Periacqueduttale (PAG), il Nucleo Ventrale Magnorostrale (RVM) e il Midollo spinale, e questo spiega il fatto che in presenza di lesioni midollari vicine al tronco cerebrale, l'effetto placebo analgesico non si verifica in conseguenza all'interruzione del tratto che mette a contatto il sistema inibitorio con midollo." (7)



Nature Medicine 16, October 2010 Pic 2

Quindi il sistema inibitorio del dolore è potenziato dalle cognizioni, dall'ipotalamo, dalla noradrenalina del nucleo accumbens, e dal nucleo ventrale posteriore del Talamo. Così

come esistono i centri inibitori per il dolore come gli oppioidi endogeni, esistono anche dei sistemi che sono pro-nocicettivi e che fanno aumentare la liberazione di Colecistochinine (CCK), cioè se vengono stimolati, la sensazione del dolore aumenta. Si suppone che quando si verifica l'effetto placebo, il dolore si blocca perché si attivano i sistemi inibitori mentre quando si ha male è conseguenza alla stimolazione della CCK (6). L'effetto placebo può essere diminuito dalla colecistochinina poiché essa è un'antagonista delle endorfine, tanto è vero che quando un'antagonista della colecistochinina come il Proglumide viene somministrato, l'effetto placebo analgesico viene potenziato (8).

## **2.6 Fattori che influenzano l'effetto Placebo e Nocebo**

Non esiste un singolo meccanismo alla base dell'effetto placebo, così come non esiste un singolo effetto placebo ma ne esistono svariati. Questi possono agire a seconda delle condizioni cliniche: quando le funzioni fisiologiche coinvolte sono di tipo conscio, aspettativa ed anticipazione di un beneficio terapeutico giocano un ruolo cruciale; quando invece le funzioni fisiologiche coinvolte sono inconscie, il meccanismo d'azione principale è quello del condizionamento. Per condizionamento si intende quel meccanismo in base al quale uno stimolo condizionato inizialmente neutro (come il colore o la forma di una pillola) può essere efficace nella riduzione di un sintomo se viene più volte associato ad uno stimolo condizionato (come il principio attivo contenuto in una pillola).

Il meccanismo del condizionamento dimostra che l'effetto placebo può essere appreso, perciò possiamo considerarlo un processo di apprendimento. L'apprendimento si verifica quando dall'abitudine ad ottenere giovamento dall'assunzione di un principio attivo si induce il medesimo giovamento tramite assunzione di un placebo che ha le medesime caratteristiche del principio attivo, perché il paziente, avendo appreso che da tale pasticca egli trae determinati benefici, credendo di assumere quella pasticca, li riproduce (9). L'esistenza di meccanismi condizionati nell'essere umano è supportata dal fatto di avere con il placebo un effetto maggiore dopo un protocollo di condizionamento (10).

Il condizionamento viene chiamato in letteratura "apprendimento associativo", meccanismo per cui il paziente impara a rispondere positivamente al placebo per

l'associazione che crea fra esso e il beneficio dato dal principio attivo (9), o fra esso e il miglioramento che lo stesso induce in altri chiamato anche condizionamento sociale.(11)

(9) Un altro fattore importante è l'aspettativa rispetto alla cura, teoria fra le più conosciute relativa all'effetto placebo. Le persone si creano aspettative in basi a diversi processi: l'esperienza personale, la suggestione verbale, l'apprendimento osservazionale e fattori intrinseci alla terapia come la qualità della relazione terapeutica e il contesto ambientale in cui esso agisce. L'aspettativa gioca un ruolo fondamentale nella risposta analgesica da placebo, e ci sono prove concrete che gli antidolorifici somministrati di nascosto, ovvero quando il paziente non si rende conto che sta assumendo tale medicamento (condizione detta "nascosta"), la terapia risulta meno efficace (9). Verosimilmente, si può avere una durata maggiore dei benefici della stessa terapia quando il paziente è consapevole di averla ricevuta, quando la somministrazione è stata fatta sotto i suoi occhi. (12),(6) Inoltre, le aspettative possono influire anche sul cosiddetto effetto Hawthorne. Questo effetto descrive che un gruppo di persone annesso in un trial migliorino clinicamente per il fatto di essere sotto osservazione (13). Ovvero, una persona che sa di essere monitorata può sviluppare un'aspettativa di beneficio terapeutico maggiore, frutto dei numerosi controlli a cui è sottoposta, dall'attenzione speciale che riceve dal personale medico e dalla fiducia che ripone nella nuova terapia in studio. Le aspettative di miglioramento attivano una regione del cervello chiamata nucleo accumbens, area implicata nei meccanismi di ricompensa, nel senso che si attiva quando ci sentiamo gratificati, ad esempio quando riceviamo del denaro o facciamo sesso. L'aspettativa di miglioramento tramite l'effetto placebo, libera nel nostro cervello una serie di neurotrasmettitori come le endorfine, gli endocannabinoidi e la dopamina che, come già visto, hanno la funzione di inibire il dolore (11). Appare quindi chiaro che "aspettativa" sia un termine generico che, in realtà, sia esaminabile da innumerevoli prospettive, essa coinvolge numerosi circuiti cerebrali, compresi quelli anticipatori che regolano la preparazione del corpo per affrontare diverse situazioni. Le aspettative positive riducono l'ansia e attivano i meccanismi di ricompensa portando a una miglior tolleranza del dolore, mentre l'aspettativa di un risultato negativo può portare ad anticipare una possibile minaccia, provocando in questo modo un aumento dell'ansia e l'instaurarsi di un effetto nocebo. (9) Inoltre, si è dimostrato che l'interazione fra curante e paziente diventa di per sé benefica una volta che il paziente riconosce il curante come

qualcuno che è capace di ridurre o risolvere il suo malessere. Di qui si creano nel paziente sentimenti di fiducia, stima, aspettativa, guarigione, miglioramento e maggiore empatia con il curante. L'assimilarsi di tutti questi elementi facilita la partecipazione attiva del paziente al suo processo di cura (9).

## **2.6 Il contesto psicosociale**

Dopo anni di studio si è verificato che l'effetto placebo analgesico era mediato da un'interazione di meccanismi psicologici, ad esempio la suggestione verbale e il contesto psicosociale dove si trova il paziente in occasione della somministrazione della terapia placebo.

Quindi siamo arrivati a una visione ben diversa da quella della comune, "pillola di zucchero", visto che era pratica molto diffusa somministrare una tavoletta di zucchero per capire se le persone assistite stavano mentendo (identificati perché si sentivano meglio dopo la terapia), anche utilizzata come rimedio compassionevole per i malati terminali. Comunque sia, l'obiettivo di compiacere la persona, come suggerisce l'etimologia della parola stessa, può essere raggiunto non solo con i farmaci, ma con ogni tipo di trattamento che spazi dalle cure fisiche alla psicoterapia. Ciò vuol dire che l'effetto placebo può variare in base a quello che si dice alla persona e a come glielo si dice e al contesto ambientale in cui viene erogata la cura, ad esempio se in ospedale oppure a casa (9). Alcuni autori sono addirittura arrivati a proporre di sostituire il termine "risposta placebo" con "risposta sulla base del significato" (14), per sottolineare quanto sono importanti le credenze delle persone riguardo al trattamento. Ecco dunque che il concetto di placebo si è spostato da quello di contenuto inerte dell'agente placebo (come le pillole di zucchero) a quello di simulazione di una terapia attiva all'interno di un contesto psicosociale.

L'effetto placebo è dunque l'effetto di un contesto (13).

Nel momento in cui svolgiamo un trattamento non possiamo non considerare il fatto che la persona sottoposta a tale intervento sia esposta a input sensoriali importanti. Aspetti visivi, odori, qualità del contatto, suoni contenuti verbali espressi dal curante: ognuno di questi aspetti può generare o no un'aspettativa di analgesia nel paziente (9).

Ancora riguardo al contesto, nel momento in cui impostiamo un trattamento non possiamo non considerare che le persone che lo riceve sia esposta a input sensoriali

estremamente importanti. Un medesimo intervento placebo somministrato ad un campione di individui distribuiti in diverse aree geografiche comporterà risultati disomogenei. Sulla scorta di quanto detto, una persona che vive in un Paese dove le cure sono completamente precarie, nel momento in cui riesce ad ottenere una cura di massima eccellenza, migliorerà solo per il fatto di sentirsi finalmente curata, poiché viene condizionata dal modo in cui è trattata (8). Quindi, tutto il contesto attorno alla terapia non è associato solo a esiti positivi, ma anche a esiti negativi. Pure la sfiducia in una terapia e/o nel personale medico, per esempio, può portare una persona ad aspettarsi un esito negativo (nocebo). È dunque importante rendersi conto che lo studio dell'effetto placebo va rapportato al contesto psicosociale attorno al trattamento, sia esso positivo o negativo, e a come gli stimoli sociali ed i rituali terapeutici possano agire sul cervello di chi viene assistito. Ciò può a sua volta contribuire al miglioramento come al peggioramento del decorso di una malattia e/o della risposta ad un trattamento (9).

Gli effetti correlati al placebo ed al nocebo non prevedono dunque in tutti i casi la somministrazione di un trattamento inerte (placebo); tuttavia sembra chiaro che in molte circostanze i meccanismi che entrano in azione siano simili. È probabile però che la somministrazione di un placebo renda le suggestioni verbali più credibili e, in questo modo, aumenti le aspettative di miglioramento.

## **2.7 I Fattori Contestuali**

Un trattamento non viene mai somministrato in una situazione neutrale, ma piuttosto in un complesso contesto psicosociale, che Balint chiamava "l'atmosfera attorno al trattamento" Balint M. (1955) e Miller e Kaptchuk chiamavano "guarigione contestuale" Miller FG, Kaptchuk TJ. Seguendo queste definizioni, è chiaro che i fattori contestuali (FC) possano agire "indipendentemente" dalla natura del servizio erogato: poiché rappresentano il contesto di qualsiasi trattamento medico, hanno un ruolo fondamentale quando viene somministrato un placebo, ma anche quando viene somministrato un trattamento attivo. I Fattori contestuali (FC) sono stati introdotti nella comunità scientifica da Di Blasi (15). Questi possono essere interni, esterni o relazionali. I fattori interni consistono in ricordi, emozioni, aspettative e caratteristiche psicologiche della persona assistita; i fattori esterni includono gli aspetti fisici della terapia, come il tipo di trattamento e il luogo in cui viene erogato il trattamento. I fattori relazionali sono

rappresentati da tutti quegli elementi che caratterizzano la relazione persona assistita-medico, come le informazioni verbali che il professionista fornisce, lo stile di comunicazione o il linguaggio del corpo (16). Una chiara identificazione dei FC è fondamentale nella pratica clinica, al fine di migliorare l'efficacia del trattamento. I fattori contestuali sono stati raggruppati in 5 diverse categorie: (15)

## **2.7.1 Caratteristiche del Fisioterapista**

È presente un "effetto fisioterapista" che influenza l'esito del trattamento nelle persone con disturbi muscoloscheletrici (17).

### **2.7.1.1 Reputazione professionale ed aspetto**

La percezione di competenza, professionalità, qualifica, reputazione e livello di formazione dei fisioterapisti sono elementi importanti per la persona assistita e possono contribuire a modificare l'esito clinico nei disturbi muscoloscheletrici. Inoltre, il modo in cui un fisioterapista veste è in grado di influenzare il trattamento (17).

### **2.7.1.2 Convinzioni e comportamenti**

I professionisti entusiasti ed il loro ottimismo o pessimismo riguardo alla natura di un trattamento possono avere un effetto attivo sul risultato. Questo è il concetto in base al quale la convinzione di un professionista sull'esito del trattamento porta ad un miglioramento ("effetto pigmalione" - "effetto Rosenthal") o ad un peggioramento ("effetto Golem") dell'esito stesso. I fisioterapisti dovrebbero evitare di mostrare nervosismo, passare troppo tempo a leggere le cartelle, usare troppe parole tecniche o essere poco collaborativi o di fretta durante l'incontro clinico.

## **2.7.2 Caratteristiche della persona assistita**

Le percezioni della persona assistita e l'esperienza diretta di cura sono elementi centrali in grado di influenzare l'analgesia placebo.

### **2.7.2.1 Aspettative, preferenze ed esperienze precedenti**

L'aspettativa di un trattamento può plasmare l'esperienza del dolore della persona assistita. Inoltre, l'aspettativa è un fattore prognostico significativo nel dolore muscoloscheletrico ed è spesso sottovalutata dai fisioterapisti (17). Si è riscontrato un maggior effetto sull'esito del trattamento quando alle suggestioni verbali venivano associate procedure di condizionamento (18). Anche le precedenti esperienze di cura è un fattore che può influenzare l'esito della terapia. In effetti, le preferenze e le precedenti esperienze di un trattamento fisioterapico sono in grado di modificare l'entità della risposta terapeutica nella riabilitazione muscolo-scheletrica proprio a causa del modo in cui sono accoppiati con precedenti risultati positivi o negativi. Al contrario, evitare o ignorare le preferenze, le aspettative e le esperienze precedenti della persona può influenzare negativamente il risultato terapeutico (18), (17).

### **2.7.2.2 Condizione muscoloscheletrica, sesso ed età**

Le fasi del decorso clinico dei sintomi possono influenzare i risultati delle cure come la soddisfazione. Inoltre, la percezione della qualità delle cure fisioterapiche è influenzata in modo diverso negli uomini, nelle donne e nelle persone di età diversa. In particolare, i principali modulatori di soddisfazione per le persone di sesso maschile erano le caratteristiche del fisioterapista e il risultato del trattamento, mentre per quelle di sesso femminile gli elementi più importanti erano l'organizzazione e la componente comunicativa delle cure. Gli anziani, invece, sembrano essere più sensibili ad aspetti più particolari, come l'accesso ai servizi e l'efficacia della comunicazione (17).

### **2.7.3 La relazione persona assistita-fisioterapista**

Una buona relazione persona-fisioterapista influenza positivamente risultati come dolore, disabilità e soddisfazione. L'incontro clinico è modulato da diversi fattori come le abilità verbali e non verbali (17).

### **2.7.3.1 Comunicazione verbale**

Il tempo dedicato alla comunicazione con la persona assistita dai fisioterapisti è circa il doppio di quello utilizzato nelle attività manuali dirette. Ascolto attivo ed espressioni verbali di sostegno ed incoraggiamento, umorismo e simpatia, discussione empatica e comunicativa, stabilire un rapporto di complicità e richiedere opinioni possono influenzare significativamente l'esito. I fisioterapisti dovrebbero evitare la comunicazione negativa, le espressioni verbali di ansia, le domande chiuse per raccogliere informazioni. Le persone non erano soddisfatte quando venivano interrotte e non potevano raccontare la loro storia e quando il professionista mancava di empatia, cordialità, era troppo sicuro di sé o si comportava in modo arrogante (17). In questi tempi in cui molte persone possono trovare in rete, in televisione o attraverso i social network un fiume di informazioni, non sempre adeguate né controllate, inerenti alle loro condizioni cliniche, è fondamentale evitare la disinformazione; la comunicazione può aiutare il fisioterapista ad indirizzare la persona assistita verso informazioni basate sull'evidenza ed evitare che faccia riferimento a fonti non provate o false (18).

### **2.7.3.2 Comunicazione non verbale**

L'espressione facciale ed il contatto visivo rappresentano elementi importanti nell'interazione terapeutica da cui le persone ne ricavano un significato. In un contesto clinico, i fisioterapisti usano il contatto visivo, il sorriso, le espressioni premurose di sostegno ed interesse, contribuendo potenzialmente ad influenzare l'esito della terapia. Gesti, posture e contatto fisico, insieme al linguaggio, formano un messaggio pieno di significato durante le interazioni. Inoltre, la capacità del terapeuta di interpretare le espressioni del linguaggio del corpo non verbale delle persone è un importante elemento di soddisfazione durante l'incontro clinico. Pertanto, i terapisti manuali dovrebbero evitare un contatto visivo curioso, una posizione inclinata ( $45^\circ$  o  $90^\circ$  verso la persona), posture asimmetriche delle braccia, gambe incrociate, inclinazione all'indietro e rilassamento del collo (17).

## **2.7.4 Caratteristiche del trattamento**

Diverse variabili di un trattamento possono influenzare il risultato percepito dalla persona (17).

### **2.7.4.1 Diagnosi funzionale chiara, terapia aperta ed apprendimento osservazionale**

Fornire una diagnosi funzionale dettagliata ed una spiegazione del disturbo muscoloscheletrico è apprezzato dalle persone e può influenzare la loro soddisfazione riguardo alle cure durante la prima visita. In fisioterapia, la somministrazione di un trattamento aperto mediante un feedback specchio è stata proposta come strategia efficace nel dolore lombare cronico. In effetti, le persone che si sono guardate la schiena mentre si muovevano durante gli esercizi hanno riportato una riduzione del dolore e una risoluzione più rapida della disfunzione (17). Infine, creare un contesto terapeutico in cui le persone che hanno ricevuto con successo lo stesso trattamento parlino tra loro, oppure, attraverso la visione di un video di persone con le stesse condizioni cliniche che hanno ottenuto miglioramenti, possono influenzare l'analgesia con placebo ed evitare nocebo (apprendimento sociale) (18).

### **2.7.4.2. Approccio centrato sulla persona e processo di cura globale**

La personalizzazione del trattamento, tenere conto delle opinioni e l'utilizzo di una presa in carico centrata sulla persona sembrano influenzare i risultati del trattamento. Inoltre, gli aspetti organizzativi e procedurali come la terapia erogata dallo stesso terapeuta, la pulizia, la durata adeguata della consultazione, la puntualità, la flessibilità degli appuntamenti, il trattamento tempestivo ed efficiente, la frequenza adeguata, la durata ed il follow-up della terapia influenzano la soddisfazione ed i risultati terapeutici. Al contrario, l'uso di un approccio centrato sul fisioterapeuta, una mancanza di privacy, un trattamento costoso, una lista di attesa troppo lunga, una riduzione del tempo dedicato alla persona ed un trattamento accelerato influenzano negativamente l'esito (17).

### **2.7.4.3. Contatto terapeutico**

In un contesto clinico, i fisioterapisti applicano diverse forme di approccio manuale, un elemento fondamentale dell'interazione interpersonale che regola il legame sociale dell'uomo. Il tocco in ambito terapeutico funge da utile strategia per alleviare il dolore muscoloscheletrico. Si è visto nello studio di manipolazione chiropratica, come soltanto un tocco in una regione qualsiasi abbinato ad un contesto placebo può portare a dei risultati.

## **2.7.5 Contesto sanitario**

L'ambiente di guarigione e l'uso di elementi decorativi positivi, combinati in un contesto terapeutico, possono influenzare dolore, stress ed ansia (17).

### **2.7.5.1 Ambienti Diversi**

Elementi sensoriali dell'ambiente possono modulare il risultato del trattamento. Gli ambienti con illuminazione naturale, bassi livelli di rumore e musica rilassante sono più desiderabili. L'uso di aromi gradevoli ed una temperatura adeguata sono fattori importanti da considerare in un contesto terapeutico (17).

### **2.7.5.2. Architettura**

Gli aspetti strutturali dell'ambiente sanitario possono influenzare la percezione delle cure e del dolore. Gli ambienti che integrano finestre e lucernari, ambienti terapeutici confortevoli e privati sono più apprezzati. In più, un buon accesso ai servizi, orari della clinica ampi, posizione, parcheggio e personale di supporto disponibile sono percepiti come elementi importanti (17).

### **2.7.5.3. Interior design**

Le decorazioni e gli ornamenti possono influire sullo stato di salute. Infine, un'ambientazione che include vegetazione verde e fiori ha un effetto calmante (17). Questi punti indicano un uso consapevole dei fattori contestuali, considerati come strumenti ulteriori per la gestione del dolore.

## **2.8 Implicazioni etiche in riferimento all' effetto placebo e nocebo**

Sebbene i placebo vengano somministrati di routine nei trial clinici, il loro utilizzo è al centro di un acceso dibattito. Inizialmente, l'uso del placebo nelle ricerche cliniche era inappropriato perché non si prendeva in considerazione il rispetto dell'autonomia del paziente, il suo libero arbitrio e il suo valore come persona umana e parte integrante della società. Però, già dopo la fine della Seconda Guerra Mondiale si evidenziava il dovere di valutare rigorosamente l'utilizzazione del placebo nelle ricerche mediche dovuto all'aumento della consapevolezza del rispetto del paziente come persona e come partecipante negli studi di ricerca (19). Nel 1948 è nata la Dichiarazione Universale dei Diritti dell'uomo che si basava sui principi di libertà, sicurezza, uguaglianza e diritti umani, poi nel 1949, il Codice Internazionale di Etica Medica e nel 1964 con lo scopo di proteggere il benessere dei partecipanti di ricerche mediche, basato sui principi di rispetto della persona, giustizia, uguaglianza e rigore scientifico è nata la Dichiarazione di Helsinki che è ancora oggi la più importante per la regolamentazione delle ricerche mediche. La Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, paragrafo 29 afferma che: "I benefici, i rischi, gli ostacoli e l'efficacia di un nuovo metodo dovrebbero essere paragonati a quelli dei migliori metodi preventivi, diagnostici e terapeutici correntemente disponibili. Ciò non esclude l'uso del placebo o la scelta di non somministrare alcun trattamento negli studi in cui non esiste un metodo preventivo, diagnostico e terapeutico accertato. La Dichiarazione di Helsinki considera quindi non etica la somministrazione del placebo alle persone nei casi in cui è già presente un trattamento efficace. Si deve tuttavia notare che, nell'Ottobre 2002, tale Dichiarazione ha aggiunto una nota al paragrafo 29 dal titolo "Nota a chiarificazione del paragrafo 29 della Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association". Essa dice: "La World Medical Association riafferma qui la sua posizione di estrema cautela nell'uso di trial con placebo e sul fatto che tale metodologia dovrebbe essere utilizzata solo in mancanza di una terapia esistente ed accertata. Un trial clinico con placebo può tuttavia essere eticamente accettabile, anche se esiste una terapia di comprovata efficacia nelle seguenti circostanze: quando, per motivi metodologici impellenti e scientificamente giustificati, il suo uso è necessario a determinare l'efficacia o la sicurezza di un metodo preventivo, diagnostico o terapeutico; quando un certo metodo preventivo, terapeutico o diagnostico è oggetto d'indagine per disturbi di lieve entità e le persone che ricevono il placebo non

sono soggetti ad alcun ulteriore rischio di danni seri o irreversibili. Tutte le altre disposizioni della Dichiarazione di Helsinki devono essere rispettate, specialmente l'esigenza di un'analisi etica e scientifica appropriate" (20). Riguardo all'effetto nocebo, è difficile realizzare studi o esperimenti a causa delle implicazioni etiche, perché indurre un effetto nocebo può scatenare nella persona effetti di peggioramento reali, ed è per questo che lo si conosce ancora molto poco (9). Dal momento che proprio il rituale dell'atto terapeutico è in grado di modificare il cervello delle persone, chiunque esegue uno di questi rituali può influenzare la fisiologia cerebrale ed ottenere effetti positivi. Oggi esiste una crescente tendenza a considerare gli effetti placebo come reali fenomeni biologici che devono essere innescati e stimolati da una serie di procedure strane e bizzarre. Alcune persone sostengono che se l'obiettivo è ottenere risposte positive allora non c'è differenza se l'inganno è ad opera di un medico o di uno stregone. Secondo questo punto di vista, qualunque guaritore sarebbe giustificato a stimolare il rilascio di sostanze chimiche endogene potenziando le aspettative delle persone. In tal senso, esiste il problema, riguardante i rischi della scienza vengono sfruttati nel modo sbagliato e, paradossalmente, i processi neurobiologici della ricerca placebo possano trasformarsi in una regressione della medicina ai tempi passati, quando le diversità delle terapie erano la regola (12). Lo studio di aspetti delicati e vulnerabili dell'umanità può rivelare meccanismi nuovi del funzionamento del nostro cervello, ma può anche avere un impatto negativo rilevante sulla nostra società.

### **3 MATERIALI E METODI**

Questo lavoro di tesi è una revisione narrativa della letteratura che ha come obiettivo principale rispondere alla domanda di ricerca: "Possono l'effetto placebo e nocebo influenzare l'esito del trattamento fisioterapico del dolore? "

#### **3.1 Strategie di ricerca**

Partendo da tale domanda, è stata svolta la ricerca all'interno delle banche dati nel periodo da Agosto 2020 ad Ottobre 2020, ci ha permesso di individuare gli articoli attualmente presenti in letteratura su questo argomento non abbastanza conosciuto nell'ambito fisioterapico. Sono state utilizzate le banche dati PUBMED, PEDRO,

MEDLINE per la loro vasta quantità di articoli reperibili. L'obiettivo era quello di analizzare gli articoli che prendessero in esame l'effetto placebo, l'effetto nocebo ed i fattori contestuali in ambito fisioterapico. Come prima ricerca è stata consultata la banca dati PubMed utilizzando le parole chiave (effect placebo and nocebo), (physiotherapy), (placebo and nocebo effect in physiotherapy) (physiotherapy OR musculoskeletal pain). Successivamente sono state consultate le banche dati MEDLINE, PEDRO nelle quali sono state utilizzate le medesime parole chiave per mantenere ampio il campo di ricerca, a causa di un limitato numero di articoli presente ancora in letteratura.

### **3.2 Selezione degli studi**

La selezione degli studi rilevanti per questa revisione è avvenuta inizialmente con la lettura dei titoli e degli abstract, con la conseguente eliminazione degli articoli ritenuti non idonei. Dopo aver selezionato gli articoli pertinenti sono stati letti a testo completo ed analizzati approfonditamente, detraendo gli articoli che non rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

### **3.3 Criteri di inclusione ed esclusione**

Sono stati inclusi tutti gli articoli riguardanti effetti placebo, nocebo e fattori contestuali nell'ambito fisioterapico associati al trattamento del dolore di origine muscoloscheletrica e quelli che introducevano l'importanza di questi effetti nella pratica clinica del fisioterapista. La popolazione presa in esame comprendeva i soggetti di ambo i sessi, di età maggiore di 18 anni e che presentassero dolore di origine muscoloscheletrico non derivante da altre patologie. Sono stati esclusi gli articoli che trattassero di effetti placebo, nocebo e dei fattori contestuali non inerenti alla fisioterapia, tutti gli articoli riguardanti effetti di farmaci, terapie fisiche. La popolazione che è stata esclusa dall'indagine comprendeva i soggetti con dolore non di origine muscoloscheletrica, soggetti con patologie reumatiche o oncologiche, soggetti con gravi disturbi o patologie psichiche. Si è deciso di effettuare una ricerca ampia per quanto riguarda criteri di inclusione, esclusione degli studi poiché attualmente gli articoli riguardanti l'argomento sono ancora un numero limitato.

## **4. RISULTATI**

### **4.1 Inclusione degli studi**

La ricerca ha avuto inizio sulla banca dati PUBMED inserendo la stringa:

(placebo AND nocebo) AND (physiotherapy)

(placebo AND nocebo) AND (physiotherapy OR musculoskeletal pain)

Dalle due ricerche sono emersi 27 risultati alcuni dei quali riportanti i medesimi articoli.

Dopo una prima lettura di Titoli ed abstract, sono stati selezionati 11 articolo potenzialmente rilevanti per questa tesi, dopo una mirata analisi sono stati selezionati 7 articoli da questa banca dati.

Successivamente è stata consultata la banca dati PEDRO inserendo la stringa:

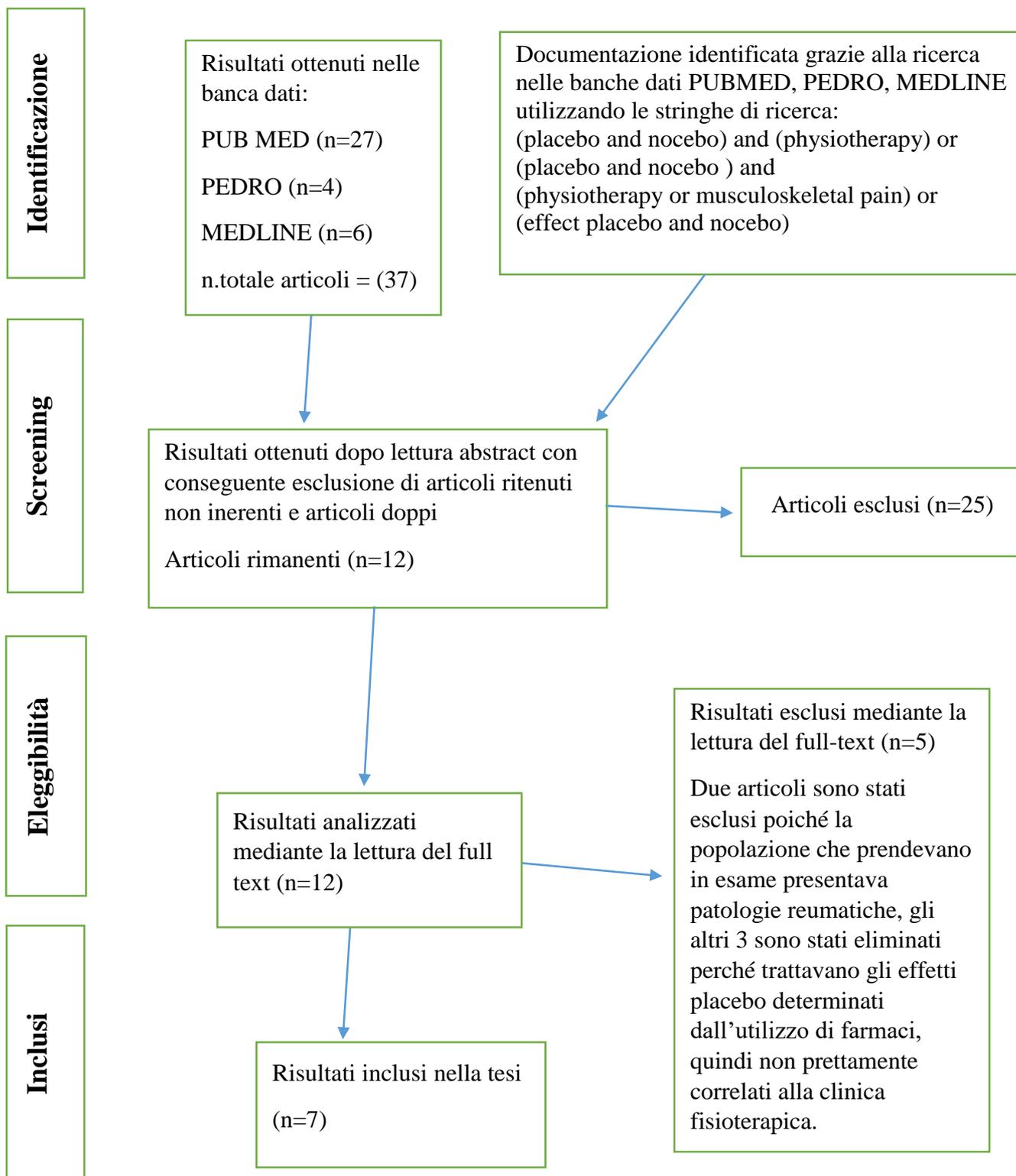
(placebo and nocebo)

La ricerca ha dato luogo a 4 risultati di cui 3 già trovati in PubMed il restante è stato scartato perché ritenuto non idoneo.

Infine, è stata poi visitata la banca dati MEDILINE inserendo la stringa:

(placeboAND nocebo) in (physiotherapy)

La ricerca ha dato luogo a 6 risultati. Di questi risultati 2 erano già stati trovati nella banca dati PubMed, soltanto un articolo è stato preso in considerazione che, dopo un'attenta analisi si è deciso di scartare poiché non rispettava i criteri d'inclusione.



## 4.2 Presentazione degli studi inclusi

Gli studi, articoli e le revisioni presi in considerazione per questa ricerca sono i seguenti:

<b>Studio1</b>	<b>McKenzie Method of Mechanical Diagnosis and Therapy was slightly more effective than placebo for pain, but not for disability, in patients with chronic non-specific low back pain: a randomised placebo controlled trial with short- and longer-term follow-up</b>
<b>Studio 2</b>	<b>Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial, JS Benth , P J Tuchin , M B Russell</b>
<b>Articolo 1</b>	<b>Placebo response to manual therapy: something out of nothing? Joel E Bialosky, Mark D Bishop, Steven Z George, Michael ERobinson</b>
<b>Articolo 2</b>	<b>Context matters: the psychoneurobiological determinants of placebo, nocebo and context-related effects in physiotherapy. Rossetini G, Camerone EM, Carlino E, Benedetti F, Testa M.</b>

<b>Articolo 3</b>	<b>Pain and the Placebo in Physiotherapy: A benevolent lie? Maureen J. Simmonds</b>
<b>Revisione sistemica 1</b>	<b>The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance (Pollo &amp; Benedetti, 2009):</b>
<b>Revisione sistemica 2</b>	<b>Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes (Testa &amp; Rossetini, 2016):</b>

### **4.3 Analisi degli studi**

#### **Studio (n. 1)**

**McKenzie Method of Mechanical Diagnosis and Therapy was slightly more effective than placebo for pain, but not for disability, in patients with chronic non-specific low back pain: a randomised placebo controlled trial with short and longer term follow-up**

#### **Background:**

Il metodo Mckenzie di diagnosi e terapia meccanica (MDT) è uno degli approcci all'esercizio raccomandati dalle linee guida per la lombalgia (LBP).

## **Obbiettivo:**

Questo studio ha analizzato l'efficacia della MDT rispetto al placebo nei pazienti con LBP cronico.

## **Metodo:**

Questo è stato uno studio randomizzato controllato con placebo a due bracci, registrato in modo prospettico, con un valutatore in cieco. Un totale di 148 pazienti in cerca di cure per LBP cronico sono stati assegnati in modo casuale a MDT (n = 74) o placebo (n = 74). I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto 10 sessioni di trattamento in 5 settimane. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto anche un opuscolo educativo. I risultati clinici sono stati ottenuti alla fine del trattamento (5 settimane) e 3, 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione. Gli esiti primari erano l'intensità del dolore e la disabilità alla fine del trattamento (5 settimane). Si è anche condotta un'analisi dei sottogruppi per identificare potenziali modificatori dell'effetto del trattamento che potrebbero predire una migliore risposta al trattamento MDT.

## **Risultati:**

Il gruppo MDT ha avuto maggiori miglioramenti nell'intensità del dolore alla fine del trattamento (differenza media (MD) -1,00, IC 95% da -2,09 a -0,01) ma non per disabilità (MD -0,84, IC 95% da -2,62 a 0,93). Non sono state rilevate differenze tra i gruppi per alcun risultato secondario, né sono stati identificati modificatori dell'effetto del trattamento. I pazienti non hanno segnalato alcun evento avverso.

## **Conclusione:**

Si è riscontrata una minima differenza non clinicamente rilevante nell'intensità del dolore a favore del metodo MDT immediatamente alla fine delle 5 settimane di trattamento ma non per la disabilità. Nessun'altra differenza è stata trovata per nessuno degli esiti primari o secondari in qualsiasi momento del follow-up.

## **Studio 2**

### **Chiropractic spinal manipulative therapy for migraine: a three-armed, single-blinded, placebo, randomized controlled trial A Chaibi , J Š Benth , P J Tuchin , M B Russell**

#### **Background:**

Questo studio vuole misurare l'efficacia della terapia chiropratica manipolativa spinale (CSMT) per l'emicrania rispetto placebo e gruppo di controllo.

#### **Obbiettivi:**

Il primo obiettivo di questo studio era condurre un RCT placebo a tre bracci, in singolo cieco, con terapia manuale per emicranici con uno standard metodologico simile a quello farmacologico. Il secondo obiettivo era valutare l'efficacia del CSMT rispetto alla manipolazione fittizia (placebo) e CSMT rispetto ai controlli, ovvero partecipanti che hanno continuato la loro consueta gestione farmacologica.

#### **Metodo:**

Questo era uno studio prospettico controllato randomizzato (RCT) a tre bracci, in singolo cieco, con placebo della durata di 17 mesi, inclusi 104 emicranici con almeno un attacco di emicrania al mese. I partecipanti idonei erano emicranici di età compresa tra 18 e 70 anni con almeno un attacco di emicrania al mese e potevano avere cefalea di tipo tensivo concomitante ma nessun altro mal di testa primario. I criteri di esclusione erano controindicazione alla terapia manipolativa spinale, radicolopatia spinale, gravidanza, depressione e CSMT nei 12 mesi precedenti. Ai partecipanti è stato permesso di continuare e cambiare i farmaci per l'emicrania acuta per tutto il periodo di studio. I partecipanti idonei sono stati invitati a un colloquio e a una valutazione fisica, inclusa un'indagine meticolosa sulla colonna vertebrale da parte di un chiropratico (A.C.). I partecipanti randomizzati al CSMT o al gruppo placebo hanno avuto un esame radiografico completo della colonna vertebrale. L'RCT è stato condotto presso

l'Akershus University Hospital, Oslo, Norvegia. Il trattamento attivo consisteva in CSMT, mentre il placebo era una manovra di spinta fittizia del bordo laterale della scapola e / o della regione glutea. Il gruppo di controllo ha continuato la sua consueta gestione farmacologica. L'RCT consisteva in un run-in di 1 mese, 3 mesi di intervento e misure di esito alla fine dell'intervento ea 3, 6 e 12 mesi di follow-up. L'endpoint primario era il numero di giorni di emicrania al mese, mentre gli endpoint secondari erano la durata dell'emicrania, l'intensità dell'emicrania e l'indice di mal di testa e il consumo di farmaci.

### **Risultati:**

I giorni di emicrania erano significativamente ridotti in tutti e tre i gruppi dal basale al post-trattamento ( $P < 0,001$ ). L'effetto è continuato nel gruppo CSMT e placebo in tutti i punti temporali del follow-up, mentre il gruppo di controllo è tornato al basale. La riduzione dei giorni di emicrania non era significativamente diversa tra i gruppi ( $P > 0,025$  per l'interazione). La durata dell'emicrania e l'indice di cefalea si sono ridotti significativamente di più nel CSMT rispetto al gruppo di controllo verso la fine del follow-up ( $P = 0,02$  e  $P = 0,04$  per l'interazione, rispettivamente). Gli eventi avversi sono stati pochi, lievi e transitori. L'accecamento è stato fortemente sostenuto durante tutto l'RCT.

### **Conclusioni:**

È possibile condurre una terapia manuale RCT con placebo nascosto. L'effetto del CSMT osservato in questo studio è probabilmente dovuto a una risposta al placebo.

### **Articolo (n. 1)**

**Placebo response to manual therapy: something out of nothing? Joel E Bialosky, Mark D Bishop, Steven Z George, Michael E Robinson**

## **Background:**

I meccanismi attraverso i quali la terapia manuale inibisce il dolore muscoloscheletrico sono innumerevoli e correlati all'interazione tra l'intervento, il paziente, il professionista e l'ambiente. Il placebo è tradizionalmente considerato un intervento inerte; tuttavia, la letteratura sulla ricerca sul dolore suggerisce che il placebo è un agente ipoalgesico attivo.

## **Obiettivo:**

Cercar di far comprender la rilevanza e quindi l'importanza che può portar la conoscenza dell'effetto placebo e di tutti i fattori contestuali durante una seduta di terapia manuale.

## **Risultati:**

La risposta al placebo gioca un ruolo in tutti gli interventi per il dolore, quindi questo effetto può avere un ruolo chiave anche per gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. L'entità di una risposta al placebo può essere influenzata da umore, aspettative e condizionamenti negativi. Si suggerisce che i terapisti manuali concettualizzino il placebo non solo come intervento comparativo, ma anche come potenziale meccanismo attivo per spiegare parzialmente gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. Quindi si consiglia ai terapisti manuali di adottare misure per massimizzare le risposte al placebo quindi per ridurre il dolore.

## **Conclusioni:**

Si suggerisce che il placebo sia uno dei meccanismi potenzialmente rilevanti attraverso i quali la terapia manuale migliora i risultati clinici correlati alle condizioni di dolore muscoloscheletrico. Raccomandiamo che i terapisti manuali adottino misure per massimizzare le risposte al placebo entro limiti etici. Si sottolinea il fatto che i terapisti manuali si debbano impegnare a massimizzare i meccanismi del placebo riducendo al minimo l'umore negativo, massimizzando le aspettative realistiche e attingendo alle preferenze e esperienza passata per interventi basati sull'evidenza. La ricerca futura dovrebbe prendere in considerazione adeguati posti di confronto comparativi per gli

studi sull'efficacia della terapia manuale e includere disegni per consentire il calcolo della risposta al posto all'interno dei risultati della terapia manuale. È improbabile che il placebo sia uno dei tanti meccanismi attraverso i quali la terapia manuale inibisce il dolore muscoloscheletrico. La conoscenza dell'entità delle risposte al placebo negli esiti correlati alla terapia manuale consentirà ai terapisti manuali di massimizzare questo effetto nella pratica clinica.

## **Articolo (n. 2)**

**Context matters: the psychoneurobiological determinants of placebo, nocebo and context-related effects in physiotherapy. Rossetini G, Camerone EM, Carlino E, Benedetti F, Testa M.**

### **Background:**

Gli effetti placebo e nocebo incarnano fenomeni psiconeurobiologici in cui si verificano cambiamenti comportamentali, neurofisiologici, percettivi e cognitivi durante l'incontro terapeutico nel contesto sanitario. Gli effetti del placebo sono prodotti da un contesto sanitario positivo; mentre gli effetti nocebo sono conseguenze di un contesto sanitario negativo. Storicamente, placebo, nocebo e gli effetti legati al contesto sono stati considerati elementi fondanti per medici e ricercatori. Negli ultimi due decenni questo atteggiamento ha iniziato a cambiare e la comprensione del valore di questi effetti è aumentata. Nonostante il crescente interesse, la conoscenza e la consapevolezza di utilizzare il contesto sanitario per innescare effetti placebo e nocebo è attualmente limitata ed eterogenea tra i fisioterapisti, riducendo il loro valore traslazionale in ambito fisioterapico.

### **Obiettivi:**

Introdurre il placebo, il nocebo e gli effetti correlati al contesto: (a) presentando i loro modelli psicologici; (b) descrivere i loro meccanismi neurofisiologici; (c) sottolineando il loro impatto per la professione di fisioterapia; e (d) tracciare linee per ricerche future.

## **Risultati:**

Tutti i meccanismi psicologici sono coinvolti negli effetti placebo, nocebo e relativi al contesto; incluse le aspettative, i processi di apprendimento (condizionamento classico e apprendimento osservativo), le aspettative di rinforzo, la mentalità e i tratti della personalità. I meccanismi neurofisiologici includono principalmente i sistemi endogeno-oppioide, endocannabinoide e dopaminergico. Studi di neuroimaging hanno identificato diverse regioni cerebrali coinvolte come la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia cingolata anteriore rostrale, il grigio periacqueduttale e il corno dorsale della colonna vertebrale.

## **Conclusioni:**

Da un punto di vista clinico, la manipolazione del contesto sanitario con la migliore terapia basata sull'evidenza rappresenta un'opportunità per innescare effetti placebo ed evitare effetti nocebo rispettando il codice etico di condotta. Da un punto di vista manageriale, organizzazioni e governi dovrebbero incoraggiare la valutazione del contesto sanitario finalizzata a migliorare la qualità dei servizi di fisioterapia. Da un punto di vista educativo, gli effetti placebo e nocebo sono argomenti professionali che dovrebbero essere integrati nel programma universitario delle professioni sanitarie e mediche. Dal punto di vista della ricerca, il controllo degli effetti placebo, nocebo e contesto-correlati offre alla comunità scientifica la possibilità di misurare meglio l'impatto della fisioterapia su diversi esiti e in diverse condizioni attraverso studi primari.

## **Articolo (n. 3)**

### **Pain and the Placebo in Physiotherapy: A benevolent lie? Maureen J. Simmonds**

#### **Background:**

È stato a lungo considerato che il placebo o gli effetti non specifici del trattamento contribuissero per una frazione fissa (un terzo) a qualsiasi effetto del trattamento.

Recenti prove hanno rivelato che questa convinzione clinica comunemente ritenuta errata. L'effetto placebo di qualsiasi trattamento è un fenomeno altamente variabile e complesso che è influenzato da una miriade di fattori. L'esito può essere positivo (es. Analgesia) o negativo (es. Maggiore dipendenza dagli operatori sanitari).

### **Obbiettivo:**

Lo scopo di questo articolo è discutere i meccanismi e l'entità dell'effetto placebo del trattamento e considerare le implicazioni etiche e morali dell'uso della fisioterapia con placebo.

### **Risultati:**

Sebbene i meccanismi di effetto non siano completamente compresi, le prove supportano l'influenza del condizionamento classico, la riduzione dell'ansia e le aspettative sia dei pazienti che dei professionisti. La relazione tra pazienti e professionisti influenza l'entità degli effetti del placebo così come il metodo di presentazione del trattamento. Un professionista carismatico o premuroso può evocare l'analgesia con o senza ulteriore trattamento. Il trattamento presentato con un'aria di "mistero", apparente raffinatezza o aspettativa positiva può evocare l'analgesia semplicemente attraverso il metodo della sua presentazione. È necessario rispondere alle domande riguardanti l'uso etico di trattamenti che sono principalmente placebo. Quando e in quali condizioni i trattamenti con placebo sono accettabili a breve o lungo termine? È una bugia benevola, o una bugia normale, usare trattamenti che hanno solo effetti placebo? E, forse ancora più importante, sappiamo quali sono questi trattamenti?

### **Conclusioni:**

La risposta al placebo probabilmente gioca un ruolo in tutti gli interventi per il dolore e suggeriamo che lo stesso vale per gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. L'entità di una risposta al placebo può essere influenzata da umore, aspettative e condizionamenti negativi. Si suggerisce che i terapeuti manuali concettualizzino il placebo non solo come un intervento comparativo, ma anche come un potenziale

meccanismo attivo per spiegare parzialmente gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. Non si sta suggerendo ai terapeuti manuali di includere finte note o interventi inefficaci nella loro pratica clinica, ma intraprendiamo misure per massimizzare le risposte al placebo per ridurre il dolore.

## **Revisione sistematica (n. 1)**

### **The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance (Pollo & Benedetti, 2009):**

#### **Background:**

Questa revisione della letteratura riporta una panoramica sugli aspetti neurochimici e farmacologici sottostanti al fenomeno dell'effetto placebo e su come gli studi di neuroimaging permettano di visualizzare come i fattori aspettativa e condizionamento attivino la rete neurale e tale attivazione realizzi degli outcomes specifici durante la somministrazione del placebo. Inoltre, mette in relazione l'importanza di conoscere questi meccanismi per migliorare la pratica clinica e ottimizzare il contesto psicosociale che circonda il paziente al fine di aumentare le aspettative di miglioramento e disegnare nuovi tipi di trials clinici.

#### **Obbiettivi:**

L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di mettere in relazione gli effetti dell'effetto placebo e nocebo con la pratica clinica di tutti i giorni e avvalorare la tesi della stretta connessione che è presente tra loro.

#### **Risultati:**

Gli effetti rilevati negli esperimenti clinici possono essere dovuti a diversi fattori come la remissione naturale della malattia, la regressione alla media, i bias che è il desiderio di compiacere il clinico che aspetta un miglioramento; e infine l'effetto placebo, che vuol dire una somma di fattori. Occorre prestare attenzione a sezionare i fattori

confondenti. Tra questi fattori esiste quello del condizionamento, che in ambito clinico si realizza quando il paziente assumendo regolarmente una determinata terapia con principio attivo, si abitua tanto al suo effetto di miglioramento che, alla somministrazione di un placebo con le stesse caratteristiche, avverte gli stessi miglioramenti. Le basi fisiologiche di queste risposte sono fornite dal sistema nervoso tramite il rilascio di sostanze, ma il ruolo dominante è svolto dagli aspetti cognitivi, quali le aspettative, le motivazioni e le emozioni. Le aspettative provocano un effetto placebo sia in condizione sperimentale che clinica, il desiderio del sollievo dal dolore e gli stati emotivi ad esso associati contribuiscono anche per determinare la magnitudine dell'effetto placebo. Si è verificato oltre che durante il processo di condizionamento, la memoria di un'esperienza precedente è fondamentale. Dal punto di vista neurofisiologico, durante l'effetto placebo si rileva una maggiore attività della corteccia prefrontale dorso laterale, esiste una interpretazione che sostiene che poco prima della comparsa dell'analgesia placebo avvenga una valutazione corticale prefrontale che tale valutazione potrebbe guidare il sistema delle vie discendenti a generare l'effetto placebo analgesico.

### **Conclusioni:**

La differenza di successo clinico tra due diversi PT, sia praticanti con riferimento alle evidenze scientifiche sia applicativi delle linee guida cliniche risiede nel diverso livello di attuazione della componente "arte" della professione. Ciò è probabilmente dovuto principalmente a comportamenti che hanno effetti rilevanti sull'esito clinico attraverso il fenomeno del placebo o del nocebo. La possibilità di adottare strategie consapevoli, esperte ed etiche per migliorare il placebo ed evitare il nocebo offre una preziosa opportunità per ogni professionista sanitario di arricchire la propria cassetta degli attrezzi terapeutici.

### **Revisione sistematica (n. 2)**

**Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes (Testa & Rossetini, 2016)**

## **Background:**

Placebo e nocebo rappresentano fenomeni psiconeurobiologici complessi e distinti in cui si verificano modificazioni comportamentali e neurofisiologiche insieme all'applicazione del trattamento. Nonostante una migliore comprensione di questo argomento in campo medico, poco si sa sul loro ruolo in fisioterapia.

## **Obbiettivi:**

Lo scopo di questa revisione della letteratura è:

- a) chiarire la neurobiologia alla base degli effetti placebo e nocebo,
  - b) descrivere il ruolo dei fattori contestuali come modulatori degli esiti clinici in riabilitazione
  - c) fornire linee guida cliniche e di ricerca sui loro usi
- Implicazioni: le caratteristiche del fisioterapista, le caratteristiche del paziente, la relazione del paziente fisioterapista, le caratteristiche del trattamento e l'ambiente sanitario generale sono tutti fattori contestuali che influenzano risultati clinici.

Poiché ogni trattamento fisioterapico determina un effetto specifico e contestuale, i fisioterapisti dovrebbero gestire i fattori contestuali come elemento di potenziamento di qualsiasi terapia manuale per migliorare gli effetti placebo ed evitare effetti nocivi nocebo.

## **Risultati:**

Gli autori di questa revisione in questione ritengono che il fattore psicosociale è capace di influenzare il cervello del pz in maniera positiva o negativa, oltre aspetti come il condizionamento classico inteso come l'osservazione sociale di apprendimento, le aspettative, la modulazione dell'ansia, il desiderio del sollievo dal dolore, i ricordi delle esperienze pregresse, i tratti della personalità e la genetica prevedono e facilitano l'effetto placebo o nocebo. Concordano anche che, applicando delle strategie che coinvolgono questi fattori, si possono migliorare i risultati clinici nella pratica clinica e ratificano anche che si possono applicare correttamente le stesse linee guida cliniche, ma la differenza dei risultati tra un professionista e l'altro sta "nell'arte", nel come si svolge il lavoro, nella conoscenza e presa in considerazione dei suddetti fattori e nel loro

attento e puntuale inserimento nella pratica professionale. Fondamentalmente la conoscenza sul l'argomento e l'inclusione di strategie etiche, volte a migliorare l'effetto placebo ed evitare l'effetto nocebo. L'insieme di questi elementi offre nuovi strumenti di lavoro e una preziosa opportunità di arricchire le competenze terapeutiche per tutti i fisioterapisti (17).

## **Conclusioni**

La differenza di successo clinico tra due differenti PT, sia praticanti con riferimento alle evidenze scientifiche sia applicativi delle linee guida cliniche risiede nel diverso livello di implementazione della componente "arte" della professione. Ciò è probabilmente dovuto principalmente a comportamenti che hanno effetti rilevanti sull'esito clinico attraverso il fenomeno del placebo o del nocebo. La possibilità di adottare strategie consapevoli, esperte ed etiche per migliorare il placebo ed evitare il nocebo offre una preziosa opportunità per ogni PT di arricchire la propria cassetta degli attrezzi terapeutici

## **6 Discussione**

Considerando la vastità dell'argomento in questione e l'esiguo numero di articoli pubblicati in letteratura i risultati ottenuti da questa ricerca suggeriscono che l'effetto placebo, nocebo ed i fattori contestuali possano avere un impatto rilevante sulla clinica fisioterapica. Gli articoli sopra citati, mettono in relazione l'effetto placebo e nocebo con il trattamento fisioterapico. Da questa ricerca emerge l'importanza che può avere la conoscenza dell'argomento sull'organizzazione globale della presa in carico di cura di qualsiasi paziente. Si è quindi deciso di introdurre due studi randomizzati per rafforzare la tesi. Il primo studio incluso in questa ricerca è stato lo studio di Mckenzie, che metteva in relazione l'effetto placebo con il metodo Mckenzie (MDT), suddividendo i partecipanti in due gruppi distinti. Questo è stato uno studio randomizzato controllato con placebo a due bracci, registrato in modo prospettico, con un valutatore in cieco. È stato caratterizzato da un totale di 148 pazienti in cerca di cure per LBP cronico, sono stati assegnati in modo casuale a MDT (n = 74) o placebo (n = 74). I risultati clinici sono stati ottenuti alla fine del trattamento (5 settimane) e 3, 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione. Il gruppo del Metodo Mckenzie comprendeva esercizi ripetuti in una

direzione specifica, combinati con un approccio educativo per trattare i pazienti con dolore meccanico. I partecipanti assegnati a questo gruppo sono stati trattati secondo i principi del metodo MDT (15)(21). Per quanto riguarda i pazienti assegnati al gruppo placebo sono stati trattati con ultrasuoni pulsati detuned (IbramedR) per 5 minuti con i pazienti sdraiati lateralmente. Hanno anche ricevuto diatermia a onde corte (IbramedR) in modalità pulsata per 25 minuti (in posizione supina). I dispositivi sono stati utilizzati con i cavi interni scollegati per ottenere l'effetto placebo. Questo tipo di placebo è stato utilizzato con successo in precedenti studi con pazienti con LBP. (22)(23). Alla fine, Il gruppo MDT ha avuto maggiori miglioramenti nell'intensità del dolore alla fine del trattamento, ma non per la disabilità. Tra i 2 gruppi non sono state rilevate differenze per alcun risultato secondario, né sono stati identificati modificatori dell'effetto del trattamento. I pazienti non hanno segnalato alcun evento avverso. Abbiamo riscontrato una minima differenza e non clinicamente rilevante nell'intensità del dolore a favore del metodo MDT immediatamente alla fine delle 5 settimane di trattamento, ma non per la disabilità. Nessun'altra differenza è stata trovata per nessuno degli esiti primari o secondari in qualsiasi momento del follow-up. Visti i risultati ottenuti da questo studio e l'attendibilità in clinica fisioterapica del metodo Mckenzie, si ritengono i risultati rilevanti ai fini di questo elaborato, in quanto avvalorano la tesi dell'efficacia che può avere l'effetto placebo nel contesto clinico fisioterapico, in quanto l'effetto placebo in questo determinato studio si è rilevato di efficacia paragonabile al metodo Mckenzie. Il secondo studio randomizzato inserito è stato lo studio di A Chaibi , J Š Benth , P J Tuchin , M B Russell). Quest'ultimo era uno studio prospettico controllato randomizzato (RCT) a tre bracci, in singolo cieco, con placebo della durata di 17 mesi, sono stati inclusi 104 partecipanti. I partecipanti sono stati suddivisi in 3 gruppi di trattamento: Nel primo gruppo il trattamento consisteva in una cura attiva di terapia manipolativa spinale chiropratica CSMT (Gruppo CSMT). Per quanto riguarda il trattamento del secondo gruppo consisteva in un placebo con una manovra di spinta fittizia del bordo laterale della scapola e / o della regione glutea (Gruppo placebo). Mentre per il terzo gruppo il trattamento consisteva semplicemente nella consueta gestione farmacologica (Gruppo di controllo). Alla fine dello studio i risultati riportano che i giorni di emicrania erano significativamente ridotti in tutti e tre i gruppi dal basale al post-trattamento ( $P < 0,001$ ). La riduzione dei giorni di emicrania non era

significativamente diversa tra i tre gruppi. Gli eventi avversi sono stati pochi, lievi e transitori. L'accecamento è stato fortemente sostenuto durante tutto l'RCT. In conclusione, gli autori dell'articolo denotano che l'effetto del CSMT osservato in questo studio è dovuto a una risposta al placebo. Anche da quest'ultimo studio si evince l'efficacia del placebo, portando addirittura gli autori dello studio ad affermare che l'effetto della terapia manipolativa chiropratica osservato in questo studio è stato dovuto a una risposta al placebo. Si ritengono quindi questi due studi essenziali per questa ricerca, avendo messo in correlazione due metodi accertati come il metodo Mckenzie e la terapia manipolativa spinale chiropratica con il placebo, ottenendo dei risultati significativi, infatti in entrambi gli studi non si sono evidenziate significative differenze nella gestione del dolore. Per quanto riguarda i tre articoli, in essi si evidenzia l'importanza che può avere l'effetto placebo nella pratica clinica fisioterapica e quindi nella terapia manuale. In questi articoli si sottolinea il fatto che l'effetto placebo gioca un ruolo rilevante in tutti gli interventi per il dolore e che lo stesso valga per gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. Quindi si raccomanda che i terapisti manuali concettualizzino il placebo non solo come intervento comparativo, ma anche come potenziale meccanismo attivo per spiegare parzialmente gli effetti del trattamento associati alla terapia manuale. Si delinea che l'effetto placebo sia uno dei meccanismi potenzialmente rilevanti attraverso i quali la terapia manuale può migliorare i risultati clinici correlati alle condizioni del dolore muscoloscheletrico. Si ribadisce ai terapisti manuali di adottare misure per massimizzare le risposte al placebo entro i limiti etici, per cercar di massimizzare i meccanismi del placebo riducendo al minimo l'umore negativo, massimizzando le aspettative realistiche e attingendo alle preferenze ed esperienze passate per interventi basati sull'evidenza. Infine, sono state riportate le due revisioni sistematiche prese in considerazione entrambe espongono i processi neurobiologici alla base dell'effetto placebo e nocebo. Inoltre, mettono in relazione l'importanza di conoscere questi meccanismi per migliorare la pratica clinica e ottimizzare sia il contesto psicosociale che i fattori contestuali che circondano il paziente, al fine di aumentare le aspettative di miglioramento e disegnare nuovi tipi di trials clinici. Queste revisioni riportano concetti come il fattore psicosociale capace di influenzare il cervello del paziente in maniera positiva o negativa, oltre aspetti come il condizionamento classico inteso come l'osservazione sociale di apprendimento, le

aspettative, la modulazione dell'ansia, il desiderio del sollievo dal dolore, i ricordi delle esperienze pregresse, i tratti della personalità e la genetica prevedono e facilitano l'effetto placebo o nocebo. Esse affermano anche che, applicando delle strategie che coinvolgono questi fattori, si possano migliorare i risultati clinici nella pratica clinica e ratificano che si possono applicare correttamente le stesse linee guida cliniche, sostenendo che la differenza dei risultati tra un professionista e l'altro sta "nell'arte", nel come si svolge il lavoro, nella conoscenza e presa in considerazione dei suddetti fattori e nel loro attento e puntuale inserimento nella pratica professionale. Risulta fondamentale la conoscenza dell'argomento e l'inclusione di strategie etiche, volte a migliorare l'effetto placebo ed evitare l'effetto nocebo. L'insieme di questi elementi offre nuovi strumenti di lavoro e una preziosa opportunità di arricchire le competenze terapeutiche per tutti i fisioterapisti (17). Queste revisioni considerano la possibilità di adottare strategie consapevoli, esperte ed etiche per migliorare il placebo ed evitare il nocebo, affermando che ciò può offrire una preziosa opportunità per ogni terapeuta manuale di arricchire la propria cassetta degli attrezzi terapeutici. Tutti questi fattori rappresentano stimoli che attivano processi mentali e quindi circuiti neurali che possono promuovere o deprimere l'efficacia dell'effetto placebo/nocebo. Si ritiene quindi necessaria la conoscenza dei principi alla base di tali fenomeni per tutti gli operatori sanitari, ai fini di ottimizzare il percorso di cura, possiamo quindi concludere che i professionisti sanitari non debbano prescindere, nella loro pratica, dal considerare in modo coscienzioso ed etico i fattori contestuali, per migliorare il placebo ed evitare gli effetti nocebo a beneficio delle persone prese in carica.

## **5.1 Limiti della tesi**

Nonostante l'esaustiva analisi svolta, questa recensione non è priva di limiti. Il limite principale è il modesto numero di articoli inclusi (n=7). Infatti, se esistessero più studi che analizzassero questi effetti i risultati potrebbero essere differenti. Un'altra limitazione di questa ricerca è derivata dalla difficoltà di reperire articoli in merito all'argomento, a causa del limitato numero di studi. Inoltre, l'argomento trattato non ha ancora delineato una metodologia di ricerca scientifica ideale per condurre studi che portino a risultati sicuri ed applicabili al bisogno. Servirebbero quindi più studi per

creare un adeguato progetto in merito all'effetto placebo e nocebo, ed in particolare ai fini di questa tesi studi inerenti all'effetto placebo e nocebo in ambito fisioterapico.

## **6 CONCLUSIONI**

Dall'analisi dei documenti scientifici osservati nella discussione di questo lavoro, emergono considerazioni importanti sull'implicazione degli effetti placebo, nocebo e dei fattori contestuali all'interno della pratica fisioterapica. La conoscenza approfondita della fisiologia del dolore e della neurobiologia del placebo, nonché di tutti i meccanismi biopsicosociali e neurochimici coinvolti nel processo di questo fenomeno, porta a una chiara evidenza di come gli atteggiamenti, il contesto, le aspettative, l'ambiente, la relazione paziente-terapista e le parole possano modulare il cervello umano, in modo tale che la mente riesca attraverso questi fattori a trasformare in reale un placebo o ridurre l'effetto di un farmaco vero. I risultati suggeriscono che un utilizzo etico ed appropriato dei fattori contestuali in clinica, sempre associati al trattamento basato sulle evidenze, può innescare degli effetti placebo, migliorando così il dolore; mentre un utilizzo sbagliato o addirittura una negligenza nei confronti del contesto psicosociale della persona presa in carico può sfociare nell'effetto nocebo, ottenendo risultati meno rilevanti o addirittura peggiorandone le condizioni. È fondamentale che i professionisti siano coscienti che il trattamento di una qualsiasi condizione clinica deve essere individualizzato sulla persona presa in carico, dal momento che ogni persona è diversa, non solo per le caratteristiche della patologia, ma anche per il contesto da cui proviene, e che questi fattori potrebbero avere grande rilevanza per una corretta organizzazione del percorso di cura. Avere una comprensione più ampia sull'argomento fornisce ai fisioterapisti e a tutto il corpo sanitario degli strumenti preziosi per gestire al meglio le terapie, in particolare modo la gestione del dolore. Sono strumenti che possono essere utilizzati sempre e ovunque in favore di un miglioramento del percorso di cura dei pazienti. Specialmente per quanto riguarda la pratica clinica fisioterapica, la conoscenza dell'effetto placebo permette di rinforzare la terapia e quindi rassicurare i pazienti, fornire delle informazioni positive sul trattamento, comunicare in modo chiaro con il paziente e farlo sentire a suo agio in un ambiente adatto, tutti questi elementi possono creare in lui delle aspettative positive e generare un potente effetto placebo, capace di ampliare in modo significativo l'efficacia dei trattamenti. In conclusione, ritengo

necessario incrementare le ricerche sull'argomento per poter rendere a tutti gli effetti la conoscenza dell'effetto placebo ed i fattori contestuali strumenti da poter utilizzare con criteri scientifici, applicandoli coscientemente, utilizzando i fattori più efficaci per una determinata situazione.

## 7 Bibliografia

1. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*. 20 febbraio 2010;375(9715):686–95.
2. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. settembre 1961;95:203–5.
3. Brody H. The placebo response. Recent research and implications for family medicine. *J Fam Pract*. luglio 2000;49(7):649–54.
4. Benedetti F, Colloca L. Placebo-Induced Analgesia: Methodology, Neurobiology, Clinical Use, and Ethics. *Rev Analg*. 1 gennaio 2003;7:129–43.
5. Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther*. ottobre 2013;26(5):520–3.
6. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*. aprile 2013;154(4):511–4.
7. Neuroscienze - Zanichelli [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.zanichelli.it/ricerca/prodotti/neuroscienze-purves-augustine-fitzpatrick-hall-lamantia-white>
8. L'effetto placebo. Breve viaggio tra mente e corpo - Benedetti, Fabrizio - Ebook - EPUB con Light DRM | IBS [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.ibs.it/effetto-placebo-breve-viaggio-tra-ebook-fabrizio-benedetti/e/9788843070916>
9. Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica | Giovanni Fioriti Editore [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.fioritieditore.com/prodotto/effetti-placebo-e-nocebo-dalla-fisiologia-alla-clinica/>
10. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 gennaio 1999;19(1):484–94.
11. Effetto placebo. Cos'è, cosa dice la scienza oggi, cosa dice la scienza

di domani - Bernini, Erica - Ebook - EPUB | IBS [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.ibs.it/effetto-placebo-cos-cosa-dice-ebook-erica-bernini/e/9788865741993>

12. Schafer SM, Colloca L, Wager TD. Conditioned placebo analgesia persists when subjects know they are receiving a placebo. *J Pain Off J Am Pain Soc.* maggio 2015;16(5):412–20.

13. A Dictionary of Epidemiology by Last J M - AbeBooks [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.abebooks.co.uk/book-search/title/a-dictionary-of-epidemiology/author/last-j-m/>

14. Meaning, Medicine and the «Placebo Effect» [Internet]. [citato 26 ottobre 2020]. Available at: <https://www.cambridge.org/core/books/meaning-medicine-and-the-placebo-effect/C189929ABE972E5D4C7FE32008EE8838>

15. Blasi ZD, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet.* 10 marzo 2001;357(9258):757–62.

16. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* luglio 2015;16(7):403–18.

17. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther.* agosto 2016;24:65–74.

18. Rossetini G, Carlino E, Testa M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 22 2018;19(1):27.

19. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques : Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. *MS Médecine Sci* ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2007 Vol 23 N° 8-9 P 777-781 [Internet]. 2007 [citato 24 ottobre 2020]; Available at: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6243>

20. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI [Internet]. [citato 24 ottobre 2020]. Available at: <https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/amn/contents/helsinki.html>

21. Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval*

Health Prof. dicembre 2002;25(4):369–86.

22. Benz LN, Flynn TW. Placebo, nocebo, and expectations: leveraging positive outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(7):439–41.

23. Appraising the quality of medical education research methods: the Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education - PubMed [Internet]. [citato 26 ottobre 2020]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107881/>