SUPSI

Scuola Universitaria Professionale della Svizzera Italiana

DEASS – Dipartimento Economia Aziendale, Sanità e Sociale

Corso di Laurea in Fisioterapia

L'efficacia dell'effetto placebo e nocebo nella gestione del dolore, i fattori che possono influenzare la risposta del paziente all'analgesia placebo e le implicazioni dell'effetto placebo e nocebo nella pratica clinica fisioterapica.

Una revisione della letteratura

Bachelor Thesis

di

Denise Marciene Ceciliano Bernasconi

Direttore di tesi: Luca Scascighini (docente - ricercatore)

Anno Academico: 2016-2017
Manno, 31 Luglio 2017

ABSTRACT

Obiettivi: L'effetto placebo è un fenomeno psiconeurobiologico inteso come il miglioramento dei sintomi in risposta a dei fattori presumibilmente non specifici e apparentemente inerti quali suggerimenti verbali o visuali, pastiglie e iniezioni prive di principi attivi, chirurgie fittizie, etc, attribuibile al significato che il trattamento esercita nell'aspettativa del paziente. L'effetto placebo è un fenomeno che si realizza a livello del sistema nervoso centrale ed è determinato non dal contenuto del placebo in sé ma da ciò che esso simbolizza. L'effetto nocebo che ha alla sua base i medesimi meccanismi neurofisiologici dell'effetto placebo, rappresenta il fenomeno contrario: qui l'anticipazione e l'aspettativa di un risultato negativo possono condurre all'aggravamento di un sintomo o di una malattia. L'obiettivo di questo lavoro di tesi è di verificare l'efficacia 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 hanno nella pratica clinica fisioterapica.

Metodo: È stata realizzata una ricerca strutturata sulla letteratura esistente sull'argomento nelle banche dati PUBMED e PEDro tramite l'inserimento di parole chiave insieme a degli operatori booleani AND e OR, formando così delle stringhe di ricerche che hanno permesso di restringere l'indagine e di renderla più specifica e ottenere dalle due banche dati gli articoli da selezionare. Allo stesso scopo i numerosi studi scientifici, sono stati anche selezionati utilizzando dei criteri di inclusione ed esclusione per rendere l'indagine più mirata riguardo l'argomento.

Risultati: La ricerca ha permesso di individuare 208 articoli in PubMed e 691 articoli in PEDro, per un totale di 899 articoli. Di seguito è stata fatta una prima selezione basata sugli abstract e dagli 899 sono stati esclusi 880 articoli. Una ulteriore selezione ha portato all'esclusione di altri 8 articoli. Una terza e ultima selezione basata sugli articoli "Full-text" ha permesso di reperire 10 articoli scientifici pertinenti alla domanda di ricerca, di cui 7 Revisioni della Letteratura (2 Sistematiche), 1 Meta Analisi e 2 Trial Clinici Randomizzati. Gli studi sono stati trattati con esaustività e valutati rispetto agli obiettivi prestabiliti di questa tesi.

Conclusioni: 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 e acuto, quest'ultimo in situazioni esperimentali com'è stato affrontato negli RCT. La comprensione approfondita di cosa s'intende per effetto placebo e nocebo fornisce al fisioterapista istrumenti 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 effect, pain, understanding placebo and nocebo responses for pain management

INDICE

1. Motivazione 4
2. Introduzione 6
   2.1 Placebo 6
   2.2 Effetto Placebo e Nocebo 6
   2.3 Fisiologia del dolore – Neurobiologia del placebo e meccanismi neurochimici dell'effetto placebo 7
   2.4 Gli Oppioidi Endogeni e l'effetto placebo analgesico 11
   2.5 Fattori che influenzano l'effetto placebo e nocebo 12
   2.6 Le implicazioni etiche legate all'uso del placebo 15
   2.7 Obiettivi del lavoro di tesi 16
3. Metodologia 18
   3.1 Strategia di ricerca della letteratura 18
   3.2 Criteri d'inclusione ed esclusione 18
   3.3 Selezione degli studi 19
4. Risultati 20
   4.1 Presentazione degli articoli inclusi 21
   4.2 Analisi degli articoli 22
      4.2.1 Studi controllati Randomizzati 22
      4.2.2 Revisioni Sistematiche della Letteratura 27
      4.2.3 Revisioni della Letteratura 29
5. Discussione 34
   5.1 Introduzione 31
   5.2 I Meccanismi Neuropsicobiologici 35
      5.2.1 Il dolore e l'analgesia placebo 35
      5.2.2 Il sistema degli oppioidi endogeni 35
   5.3 Il contesto biopsicosociale 36
      5.3.1 L'interazione fra curante e paziente 36
      5.3.2 L'esperienze precedenti 37
      5.3.3 Le aspettative e il meccanismo del condizionamento 38
      5.3.4 La comunicazione verbale e non verbale 39
      5.3.5 Le credenze 40
      5.3.6 Il genere 40
      5.3.7 I fattori emozionali 41
      5.3.8 I tratti della personalità 41
   5.4 La genetica 41
   5.5 L'effetto placebo nella fisioterapia 42
   5.6 Gli aspetti etici dell'effetto placebo e nocebo 43
6. Limiti della tesi 45
7. Conclusioni 46
8. Ringraziamenti 47
9. Bibliografia 49
10. Allegati 54
   10.1 Tabelle riassuntive riguardanti agli articoli inclusi 54

1. MOTIVAZIONE

La gestione del dolore cronico rappresenta oggi una delle maggiori sfide della medicina. Promuovere la miglior qualità di vita possibile è l'obiettivo terapeutico fondante sia per i pazienti che soffrono che per chi li cura. Il dolore è definito come un'esperienza sensoriale ed emozionale sgradevole e descritta in termini di lesioni reali o potenziali. Il dolore è sempre soggettivo e ogni individuo esprime con questa parola le sue personali esperienze di sofferenza. Uno dei criteri diagnostici per le ricerche sul dolore cronico non oncologico, previsto per la tassonomia dell'International Association for Study Pain (IASP, 1994), è che esso deve perdurare da almeno di sei mesi. (IASP, 1994)

In Europa il dolore cronico rappresenta un problema sanitario grave e diffuso. Attestandosi su un'intensità del dolore da moderata a grave nel 19% degli adulti genera una seria compromissione del la loro qualità di vita tanto sociale e lavorativa (Breivik, Collet, Ventafridda, Cohen & Gallacher, 2005). L'inadeguatezza nella gestione del dolore cronico comporta a cascata altri problemi altrettanto seri e in particolare un'elevata assunzione di medicinali senza prescrizione e la mancata ricerca da parte dei pazienti e di specialisti capaci di offrire loro trattamenti adeguati (Breivik et al., 2005). Il dolore cronico provoca cambiamenti fisici, psicologici e sociali. La sofferenza prolungata sfocia in una serie di comportamenti negativi da parte del paziente che influenzano in modo drastico la sua vita alterando i suoi rapporti con famigliari e conoscenti. Inoltre il paziente sviluppa un senso di profonda sfiducia verso il personale curante e verso la cura stessa (Breivik et al, 2005), (Social Impact of Pain- SIP, 2012). Il paziente affetto da dolore cronico prima o poi riduce la sua produttività e il suo tempo di presenza al lavoro e i già alti costi sanitari incrementano ulteriormente (Breivik et al 2005). Diverse autorevoli istituzioni si adoperano per far si che il dolore cronico venga riconosciuto come una malattia a tutti gli effetti, per rendere la popolazione consapevole dell'importanza specialistica in questo ambito, per sostenere pazienti e familiari aiutandoli a mantenere nella malattia la miglior qualità di vita possibile. (Social Impact of Pain- SIP, 2012)

Il dolore e tutto ciò che ne segue sono da sempre oggetto di studio da parte degli scienziati e lo sviluppo tecnologico ha reso possibili sempre più scoperte, ha fornito e ancora fornirà nuove risposte. In medicina è impossibile separare il dolore e la sofferenza dal desiderio, dall'obiettivo di eliminarli, almeno di ridurli. In ricerca studiare i meccanismi del dolore significa studiare quelli dell'analgesia, cioè dell'assenza di dolore. I meccanismi che regolano la modulazione della percezione del dolore sono complessi e, come per molte delle funzioni del sistema nervoso, c'è ancora molto da scoprire, da comprendere. Uno dei molti misteri che circondano il dolore è l'analgesia placebo e ad esso si rivolge questo Lavoro di Bachelor. L'analgesia è uno degli effetti placebo sul quale si trova il maggior numero di pubblicazioni scientifiche, ciò nonostante ancora molto poco si sa sulla sua interazione con la pratica clinica.

Durante i miei anni di formazione in università ho avuto l'opportunità di realizzare alcuni elaborati inerenti al dolore durante i quali ho molto riflettuto su come questa nostra sensibilità abbracci direttamente tutti gli ambiti clinici e sull'importanza fondamentale della fisioterapia nella sua presa a carico. Di qui la scelta del dolore come tema per la mia tesi, scelta sostenuta e guidata fin dal principio dal Professore Scascighini Luca, mio Direttore di tesi, il quale, suggerendomi di trattare l'argomento "effetto placebo e

nocebo nell'analgesia", mi ha offerto un'occasione unica per approfondire la mia conoscenza su una questione che mi sta molto a cuore e di acquisire strumenti preziosi per la mia futura pratica professionale.

2. INTRODUZIONE

2.1 Placebo

Dal punto di vista etimologico, la storia del termine placebo ha inizio con una citazione incontrata nella Bibbia ebraica, nei libri dei Salmi 116:9, viene utilizzato il termine Ethalekh, prima persona del singolare del latino "placere" (Finniss, Kaptchuk, Miller & Benedetti, 2010) cioè "piacere, essere gradito, essere ben accetto, opportuno, conveniente, approvato" (Dizionario latino Olivetti - Latino-Italiano).
Il termine è presente nella frase, "Placebo Domino in regione vivorum", che si può tradure come "Piacerò ai Signori del mondo dei viventi" (Finniss et al, 2010).
Placebo è un preparato farmacologico di sostanza inerte che viene dato al paziente, principalmente per gli effetti psicologici che suggeriscono una sensazione di miglioramento, oppure per confrontare l'efficacia di medicamenti negli esperimenti clinici (Treccani, 2017).
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 guarigione o di miglioramento del paziente stesso, che è inoltre influenzato dal contesto psicosociale cui si trova. Il Placebo può contemplare anche la somministrazione di farmaci che contengono principi attivi non indicati per i sintomi lamentati dal paziente o essere somministrato anche sotto forme diverse dalla pastiglia, ad esempio come acqua di fiori o cristalli in alcune terapie alternative (Benedetti & Frisaldi, 2015).

2.2 Effetto Placebo e Nocebo

L'effetto placebo è un fenomeno psicobiologico inteso come il miglioramento dei sintomi in risposta a dei fattori presumibilmente non specifici e apparentemente inerti come dai suggerimenti verbali o visuali, pastiglie inerti, iniezioni di soluzioni saline, chirurgie fittizie, etc; essendo attribuibile ugualmente al significato che il trattamento esercita nell'aspettativa del paziente. L'effetto placebo è un fenomeno neurobiologico reale dove qualcosa avviene a livello del sistema nervoso centrale del paziente; e la causa non proviene dal contenuto del placebo in sé ma da ciò che esso simbolizza. L'effetto placebo è percepito in altre patologie come per esempio il Parkinson dove il placebo induce la produzione di Dopamina nel Nucleo Subtalamico responsabile per il controllo del movimento. Quello nell'analgesia, cioè nel dominio del dolore, è il più indagato e si ritrovano numerosi studi a riguardo (Frisaldi, Giudetti, Pampallona & Benedetti, 2014) (Benedetti & Frisaldi, 2015); (Bernini, 2013).

L'effetto Nocebo è il fenomeno contrario all'effetto placebo pur basandosi su analoghi processi neurofisiologici. In questo caso, l'anticipazione e l'aspettativa per un risultato negativo possono condurre all'aggravamento di un sintomo o di una malattia. Possiamo osservare tale effetto per esempio nell'impatto o nelle reazioni ad informazioni di diagnosi di malattia e nella diffidenza del paziente verso l'equipe medica o un determinato trattamento (Benedetti & Frisaldi, 2015). L'effetto nocebo, meno frequente, consiste invece che in un miglioramento dei sintomi del paziente in un loro

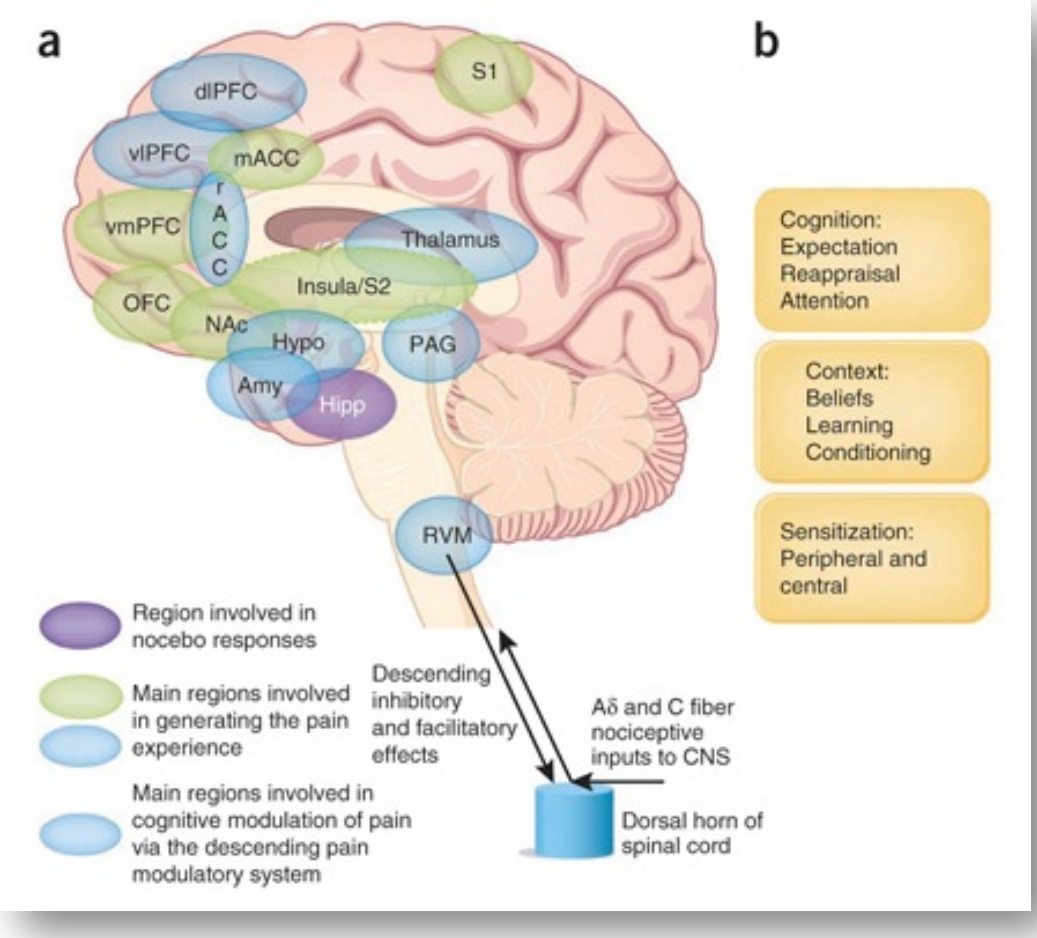
peggioramento e questo può essere dovuto a diverse ragioni come per esempio la non adeguatezza del contesto.
L'effetto Nocebo può causare delle malattie e persino la morte e la sua comprensione richiede più studi a riguardo. La paura del dolore può intensificare il dolore, ridurre l'analgesia da placebo e creare effetto nocebo. In un Trial Clinico Randomizzato (RCT) gli sperimentatori hanno fatto credere solo a un gruppo che quello che stavano prendendo era un potente antidolorifico, ed all'altra metà del gruppo gli hanno detto che si trattava di un placebo parziale, questo è stato detto per evitare che al primo gruppo, il fatto di sapere che si trattasse di una sostanza inattiva influenzasse il risultato. L'interazione tra sperimentatori e soggetti della ricerca è stata standardizzata in modo da renderla uguale per tutti. Dopodiché, il protocollo prevedeva di applicare uno stimolo termico doloroso della stessa intensità nei due gruppi. Dai risultati si è rilevato che la paura del dolore è correlata alla riduzione dell'effetto placebo. Alcuni studi affermano che l'effetto placebo analgesico viene potenziato dalla riduzione di una situazione di stress, ovvero negli individui ad alto contenuto di paura del dolore severo, l'effetto placebo analgesico può diminuire oppure risultare assente, e ciò dimostra che l'effetto nocebo e l'aspettativa del dolore sono altamente correlati (Lyby, Aslaksen & Flaten 2009).
È molto difficile nei trial clinici distinguere l'effetto placebo puro, perché si rilevano altri effetti o avvenimenti concomitanti come ad esempio le remissioni spontanee. Il fatto è che qualunque terapia che contenga o meno un principio attivo, provoca un effetto placebo. Alcuni studi fatti in passato hanno rilevato errori interpretativi di questo tipo nell'attribuzione del miglioramento del paziente. Il primo studio importante che ha dimostrato gli effetti clinici positivi dell'effetto placebo è stato fatto negli anni '50 da Beecher, tramite studi clinici in pazienti randomizzati e sottomessi a degli interventi con placebo, osservando un miglioramento delle condizioni cliniche (Kienle & Kiene 1997), hanno successivamente evidenziato la non corretta interpretazione di quanto osservato in studi precedenti, costatando conseguente all'assenza di un gruppo di controllo (paziente senza trattamento) nella maggior parte di tali studi. La mancanza di un gruppo di controllo impediva tra l'altro la differenziazione tra un miglioramento da placebo che è l'effetto placebo, dal miglioramento spontaneo della malattia o dalla fluttuazioni o dalle remissioni spontanee. Questa interpretazione si supera con l'introduzione di un gruppo controllo "senza trattamento" nei RCT, con un parametro di valutazione della storia naturale della malattia[1] (Price, Finniss & Benedetti 2009).

2.3 - Fisiologia del dolore
- Neurobiologia del placebo e Meccanismi Neurochimici dell'effetto placebo

La percezione del dolore normalmente è data dall'attivazione del ricettore nocicettivo periferico, che si attivano per segnalare un danno tissutale. L'attivazione del nocicettore afferente primario fa si 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 ascendente

[1] "*Il termine storia naturale si riferisce agli stadi di una malattia che includono l'insorgenza patologica; lo stadio presintomatico dall'inizio dei cambiamenti patologici alla prima manifestazione di sintomi o segni; lo stadio in cui la malattia è clinicamente manifesta e può essere soggetta a remissioni e recidive, a regressione spontanea o a progressione fino alla morte.*" («Beaglehole, Bonita, Kjellström (1993) - Epidemiologia di base, World Health Organization.pdf».); ovvero la storia naturale significa il decorso della malattia senza che essa sia influenzata da interventi terapeutici.

controlaterale e il tronco cerebrale attraverso il tratto spino reticolare e il tratto spino mesencefalico. Le proiezioni spinali per il tronco cerebrale permettono l'integrazione dell'informazione nocicettiva con l'attività omeostatica, l'attività eccitatoria, i processi autonomici che proiettano indirettamente l'informazione nocicettiva per il prosencefalo. (Purves, 2009). 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 sistema limbico, 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 pre frontale, la corteccia parietale e la corteccia temporale (Purves, 2009).



Nature Medicine 16, October 2010 Pic 1

I centri importanti per il dolore sono la Sostanza Grigia Periacqueduttale (PAG), il Nucleo Ventrale Magno rostrale (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 il midollo." (Purves, 2009)
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 (Purves, 2009). 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 (Benedetti, 2012).

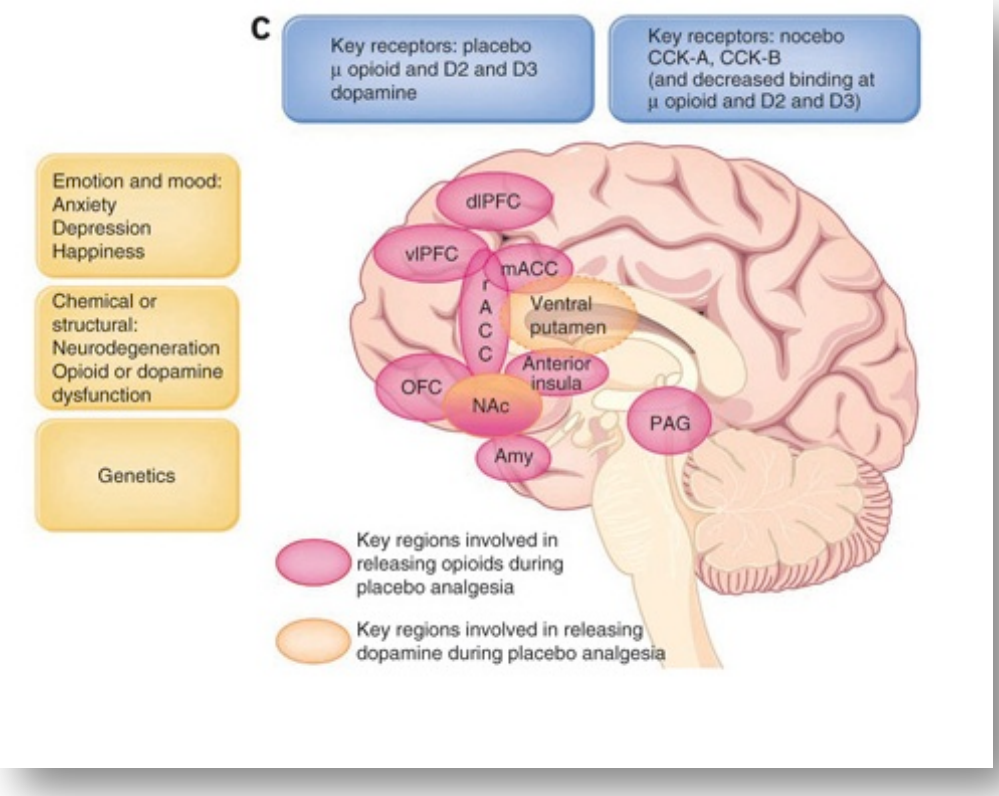
La neurobiologia del placebo è originata con la scoperta che l'analgesia da placebo poteva essere invertita dal Naloxone[2]. Uno dei primi esperimenti che ha verificato questo fatto è quello di Levine et al. nel 1978, hanno utilizzato il Naloxone nei pazienti con dolore post operatorio verificando l'ipotesi che le endorfine potevano mediare l'analgesia da placebo. Lo stesso esperimento è stato fatto poi da Grevert et al. nel 1983 e anche da Benedetti in 1996 (Amanzio & Benedetti 1999). Le sostanze del circuito inibitorio responsabili di tutta questa concatenazione a cascata sono gli oppioidi endogeni, si ha certezza della loro attività di mediazione quando durante l'effetto placebo, alla somministrazione dell'antagonista della morfina (Naloxone), l'effetto viene abolito (Amanzio & Benedetti, 1996).

Fabrizio Benedetti, uno dei maggiori studiosi dell'effetto placebo, ha condotto il seguente esperimento su un volontario sano: ha messo un manicotto (tourniquet) al suo braccio per bloccare la circolazione e l'ha fatto lavorare con il braccio finché sentisse un dolore da ischemia (riduzione della perfusione sanguigna). Dopodiché lo ha avvisato che gli avrebbe somministrato un analgesico non appena percepiva dolore, in modo che non lo sentisse più. In effetti, il dolore diminuiva. Poi, per bloccare l'effetto placebo analgesico ha somministrato il naloxone e il dolore è tornato. Questi risultati hanno permesso di concludere che l'analgesia da placebo dal punto di vista neurobiologico è data principalmente dagli oppioidi endogeni, ciò sta a dire che quando convinciamo il paziente che lui starà meglio questo avviene perché lo induciamo a usare le sue endorfine naturali per eliminare il dolore. Dopo l'esperimento di Benedetti sono andati a vedere quali erano i centri che venivano bloccati dal Naloxone che sono risultati essere: la Sostanza Grigia Periacqueduttale e il Nucleo Rostrale Magno. (Benedetti & Frisaldi, 2015); (Amanzio & Benedetti 1999). Nell'esperimento sull' effetto nocebo il paziente peggiora perché dandogli delle informazioni di peggioramento dei sintomi, la suggestione negativa attiva le Colescistochine (CCK). Per verificare l'effetto nocebo si somministra un antiinfiammatorio come il Proglumide: l'effetto nocebo viene abolito e si prova sollievo dal dolore. (Amanzio & Benedetti, 1996), (Purves, 2009) Lo stesso studio rivela che l'analgesia da placebo può avere una componente oppioide e una non oppioide, a dipendenza della procedura di induzione utilizzata: l'aspettativa positiva o il condizionamento classico. Lo studio rivela inoltre che esiste un'interazione complessa tra cognizione e condizionamento: funzioni cognitive complesse, come

---

[2] *"Naloxone: appartenente alla classe degli antagonisti degli oppioidi. Agisce bloccando l'attività dei derivati dell'oppio, come morfina ed eroina." NIH – National Institute on Drugs Abuse (2016).*

l'aspettativa del sollievo dal dolore, sono capaci di interagire con i sistemi neurochimici e produrre un effetto analgesico specifico (Benedetti & Frisaldi, 2015).
Alcuni esperimenti suggeriscono che la Corteccia Cingolata Anteriore è coinvolta tanto nella modulazione affettiva che in quella sensoriale del dolore; e tramite la tomografia ad emissione di positroni, si osserva che ciò avviene attraverso connessioni con la Sostanza Grigia Periacqueduttale. La sostanza grigia periacqueduttale è la fonte primaria della analgesia da oppioidi endogeni neuro assiali, questo suggerisce che l'attivazione del dolore da parte della corteccia del cingolo anteriore, della corteccia orbito frontale e corteccia dell'insula, può essere in relazione con l'analgesia mediata da oppioidi, una volta che si verifica la disattivazione di queste aree coinvolte nell'elaborazione del dolore quando il soggetto è sotto effetto placebo. Finniss et al,(2010), basandosi su diversi studi di bioimmagine hanno confermato la partecipazione della Corteccia Pre Frontale nell'analgesia da placebo, ad esempio la Malattia di Alzheimer, l'area viene fortemente danneggiata dalla degenerazione nel decorso naturale della malattia.



Nature Medicine 16, October 2010 Pic 2

Sappiamo che il Lobo Pre Frontale è strettamente relato con i processi cognitivi e quindi con la nostra capacità di elaborare i dati ambientali, dei dati/informazioni provenienti dall'ambiente circostante, per ciò la distruzione di quest'area riduce considerevolmente

la risposta placebo. Ancora al riguardo della partecipazione della Corteccia Pre Frontale nell'effetto placebo, Eippert, Bingel, Schoell, Yacubian, Klinger, Lorenz & Büchel, (2009), hanno svolto un esperimento utilizzando il Naloxone, che è l'antagonista che blocca l'anagelsia da placebo" e riduce l'attivazione della corteccia pre frontale, confermando il legame dell'aspettativa con la riduzione del dolore tramite l'effetto placebo (Benedetti & Frisaldi, 2015).

I cambiamenti nelle neurotrasmissioni degli oppioidi endogeni sono stati messi in relazione con la modulazione del sistema dopaminergico (meccanismo della ricompensa), suggerendo che i due contribuiscono all'effetto placebo analgesico perché deprimono l'attività nelle aree cerebrali sensibili al dolore. L'analgesia da placebo è collegata al sistema dopaminergico della ricompensa perché il grado di risposta al placebo è associato all'attivazione della dopamina nel nucleo accumbens, che si sa di essere coinvolto in tal sistema. L'interazione tra sistema dopaminergico e analgesia placebo è stata confermata quando durante uno studio sui sistemi degli oppioidi endogeni e di quelli dopaminergici, i soggetti sono stati sottoposti al test dolorifico con il placebo e senza il placebo dalle attese proprietà analgesiche. Si è riscontrato che tanto l'attività dopaminergica quanto quella oppioide erano associate all'anticipazione e alla percezione dell'efficacia del placebo.(Benedetti & Frisaldi, 2015)

2.4 Gli Oppioidi Endogeni e l'effetto placebo analgesico

Gli oppioidi endogeni erano totalmente sconosciuti fino all'inizio degli anni settanta, la loro esistenza è stata scoperta osservando che si produceva analgesia con la stimolazione elettrica di certe zone del cervello.
Gli oppioidi endogeni sono penta - peptidi prodotti in una grande varietà di neuroni e notevolmente, in monociti, in linfociti e in granulociti di tessuti infiammati. Gli oppioidi endogeni sono suddivisi in tre classi: encefaline, dinorfine e endorfine e tutte sono separate a partire dai precursori (Bodnar, 2004).
L'utilizzazione di diverse tecniche ha permesso la seguente mappatura della localizzazione degli oppioidi endogeni: nel Sistema Nervoso Centrale: li troviamo nell'ippocampo, nel corpo striato, nella corteccia e nel cervelletto, nel bulbo olfattivo, nel fascio diagonale di Broca, nei nuclei della base del cervello, negli astrociti e nei neuroni Gaba, nel midollo spinale principalmente nella sostanza grigia, nel corno ventrale; nel sistema nervoso periferico: nei neuroni afferenti primari, nei gangli della radice dorsale e nei neuroni sensoriali; nel sistema neuro endocrino nella pituitaria e nelle surrenali; ne troviamo inoltre nel sistema immunitario e in altri tessuti dell'ectoderma. (Bodnar, 2004)

La Corteccia Frontale, con neuroni situati nell'Area Premotoria e neuroni del polo frontale, coordina svariati gruppi di neuroni inibitori che sono situati nel Tronco Cerebrale. Le vie che danno origine a questi nuclei passano lungo il Midollo Spinale e formano il sistema inibitorio discendente (vedi figure 1 e 2 del capitolo precedente). I neurotrasmettitori ad azione inibitoria sono vari e ognuno è rilasciato da un gruppo specifico di neuroni: le endorfine originano nei nuclei della sostanza grigia periacqueduttale ritenuta la più grande area inibitoria, sono presenti anche nel mesencefalo e in tutto il tronco; la noradrenalina è prodotta nel Locus Coeruleus (Ponte); la serotonina nel nucleo del rafe magno (Bulbo); la dopamina nello striato e il Gaba nella sostanza reticolare ventrale del mesencefalo (Marchettini, 2016).
Sono diverse le funzioni svolte dagli oppioidi endogeni nel Sistema nervoso centrale.

Sono coinvolti nella risposta immunitaria e in quella allo stress; hanno relazione con la memoria, con la plasticità cerebrale e effetto analgesico. (Benedetti & Frisaldi, 2015)

Il dolore ha una grande componente soggettiva e viene definito dall' International Association for the study of Pain come "una esperienza sgradevole multidimensionale, che coinvolge non solo la componente sensoriale ma anche emozionale, e che può essere associata a una lesione tissutale concreta o descritta come tale" (IASP Taxonomy,1994).
Il dolore è l'interpretazione di stimoli nocicettivi, influenzati dalle memorie e dai fattori genetici, cognitivi, emozionali e patologici e per tutte queste influenze il dolore percepito non è necessariamente relazionato e proporzionato allo stimolo nocicettivo (Marchettini, 2016).
Poiché il dolore è un'esperienza complessa, soggettiva e multifattoriale, le reti neuronali coinvolte nel processo sono largamente distribuite nel cervello. Melzack (2001) è stato il primo a parlare di "pain neuromatrix", ovvero di neuromatrice del dolore. Melzack considera che questa diversità di reti neuronali, somatosensoriali, limbiche e talamo corticali, risultano nelle varie dimensioni del dolore (Melzack, 2001).
Pecina, Azhar, Love, Lu, Fredrickson, Stohler & Zubieta, nel 2013 hanno indagato in un gruppo di persone sane, se e come le caratteristiche psicologiche possano influire sull'analgesia placebo. Hanno utilizzato una scala per predittori positivi come l'ego-resilienza, altruismo, schiettezza e un'altra per i predittori negativi ovvero quella di ostilità rabbiosa. Le persone che avevano un punteggio superiore alla media mostravano anche una maggior attivazione del sistema di oppioidi endogeni in seguito alla somministrazione del placebo (Benedetti & Frisaldi, 2015). Gli oppioidi endogeni hanno una relazione stretta con l'effetto placebo perché la somministrazione del placebo attiva i meccanismi endogeni di analgesia e quindi l'effetto placebo è lo strumento più interessante per capire questo meccanismo. (Benedetti & Frisaldi 2015), (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler & Zubieta, 2005).
Probabilmente, la risposta placebo è attualmente il miglior meccanismo per comprendere l'attivazione naturale della rete degli oppioidi endogeni nell'uomo (Benedetti & Frisaldi, 2015).

2.5 Fattori che influenzano l'effetto placebo e nocebo

Esiste una varietà di meccanismi che si dimostrano dei potenti fattori capaci di influenzare l'effetto placebo analgesico. Il meccanismo del condizionamento dimostra che l'effetto placebo può essere imparato e per questo possiamo considerarlo un processo di apprendimento. L'apprendimento si verifica quando dall'abitudine ad ottenere giovamento dall'assunzione di un principio attivo induce il medesimo giovamento tramite assunzione di un placebo che ha le stesse caratteristiche del principio attivo, perché il paziente, avendo imparato che quella pasticca gli fa percepire quei benefici, credendo di assumere quella pasticca, li riproduce (Benedetti & Frisaldi, 2015).
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 (Amanzio & Benedetti,1999). 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 (Benedetti & Frisaldi, 2015), o fra esso e il miglioramento che esso

induce in altri chiamato anche condizionamento sociale. (Bernini, 2013), (Benedetti & Frisaldi, 2015),
Il miglioramento dovuto all'apprendimento, avviene quando abbiamo per esempio un mal di testa terribile, e ogni volta che succede è sempre un determinato medico che ci cura e ogni volta che lo fa, ci passa il dolore per un motivo pavloviano[3]. (Benedetti & Frisaldi, 2015)
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 essa si agisce. Le esperienze personali sembrano essere l'aspetto più forte nella creazione rispetto ad esempio alle manipolazioni verbali (Lund, Petersen, Erlandsen, Pascalis, Vase, Jensen & Finnerup, 2015)
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 sa che sta assumendo tale medicamento (condizione detta "nascosta"), la terapia risulta meno efficace (Benedetti & Frisaldi, 2015). Ugualmente 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 (Schafer, Colloca & Wager 2015).
Le aspettative risultano dunque determinanti per indurre un effetto placebo, sia per il gruppo cui viene somministrato il placebo sia per il gruppo cui viene somministrato il farmaco con principio attivo (dal latino *verum*). (Benedetti & Frisaldi, 2015)
Levine e Gordon nel 1984 hanno fatto un esperimento sui pazienti che avevano subito una chirurgia di estrazione del terzo molare e che provavano dolore post chirurgico. A questi pazienti è stata somministrata della morfina in un primo tempo di nascosto e successivamente in modo che ne fossero consapevoli. La somministrazione in condizione "nascosta" induceva lo stesso effetto di un placebo, ovvero di una soluzione fisiologica (Benedetti & Frisaldi, 2015). L'aspettativa è essenziale per creare un effetto placebo robusto, cioè nel senso che quanto più è alta l'aspettativa, tanto più sarà marcato l'effetto placebo e, potenzialmente, tanto più forte sarà il condizionamento associato a una futura terapia. Il principio è efficace sia per il miglioramento che per il peggioramento (nocebo) e ciò suggerisce che l'assenza di aspettativa può ridurre l'azione di un farmaco (Benedetti & Frisaldi, 2015).

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 perché mangiamo, o facciamo sesso o riceviamo del denaro. 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 (Bernini, 2013).

---

[3] Condizionamento Pavloviano: *"Ivan Pavlov era uno psicologo di origini russe che studiò i riflessi condizionati negli animali. Iniziò le sue ricerche partendo dai processi digestivi nei cani, specialmente l'interazione tra salivazione e azione dello stomaco. Egli si accorse che i due fenomeni erano strettamente interconnessi dai riflessi del sistema nervoso "autonomo". In assenza di salivazione, lo stomaco non avvertiva lo stimolo a cominciare la digestione. Pavlov voleva capire se stimoli esterni potessero interferire con questo processo, così cominciò a suonare un campanello (stimolo condizionante) ogni qualvolta offriva del cibo (stimolo incondizionato) ai cani sottoposti ad esperimento. Dopo un poco, i cani, che prima salivavano esclusivamente alla vista del cibo e quando lo consumavano (risposta incondizionata, innata non appresa) cominciavano a salivare allo squillo del campanello anche in assenza di cibo (risposta condizionata allo stimolo condizionante). Pavlov chiamò questo processo di apprendimento (in cui, ad esempio, il sistema nervoso "autonomo" associa lo squillo del campanello con il cibo) "condizionamento."* «D'apolito, Amarici (2011) - Teorie dell'apprendimento - - ENDO - FAP - CSP Centro studi e progettazione.pdf»,

I tanti meccanismi attivati dall'effetto placebo sono influenzati dalle condizioni cliniche generali del paziente e dalle caratteristiche dell'intervento terapeutico. Dal punto di vista neuroscientifico l'aspettativa coinvolge numerosi circuiti cerebrali, compresi quelli anticipatori che regolano la preparazione del corpo per confrontare diverse situazioni. Le aspettative positive riducono l'ansia e attivano i meccanismi di ricompensa portando a una miglior tolleranza del dolore, il contrario avviene con le aspettative negative (Benedetti & Frisaldi, 2015).
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, di aspettativa, di guarigione e nel curante maggiore empatia. L'incontro di questi elementi facilita la partecipazione attiva del paziente al suo processo di cura (Benedetti & Frisaldi, 2015). Bernini nel 2013 dimostra che un altro fattore determinante nella risposta del paziente alle cure è quello genetico. La genetica predispone il pz una maggiore o minore suggestionabilità e quindi una maggiore o minore possibilità di intervenire a questo livello. La genetica può influenzare l'effetto placebo solo per delle patologie genetiche varianti genetiche come alcune malattie psichiatriche, certi disturbi gastrointestinali e disturbi psicosomatici, non è stato riscontrata, nessuna evidenza per la componente analgesica fino ad ora (Benedetti & Frisaldi, 2015); (Hall, Loscalzo, Kaptchuk 2015).

Dopo svariati 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 dal contesto psicosociale cui si trova il paziente in occasione della somministrazione della terapia placebo. 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 (Benedetti & Frisaldi, 2015).
Possono influenzare l'analgesia da placebo le caratteristiche dell'intervento che vanno dal colore e formato del farmaco, alla convinzione del curante che lo somministra alla qualità della relazione terapeutica, alla dimensione, colore, luminosità della stanza, al rituale terapeutico come l'utilizzo di un dispositivo medico (Di Blasi, Harkness, Ernst, Georgiou & Kleijnen, 2001). La comunicazione verbale e non verbale chiara ed efficace da parte del curante nonché l'interazione cordiale ed entusiasta tra paziente e curante è un altro importante fattore per l'ottenimento di un effetto placebo accrescendo la fiducia riguardo alla terapia e a chi la eroga, rappresenta inoltre una fonte eccellente d'informazioni importanti sulle intenzioni sociali delle persone coinvolte, intenzioni dense di significati. Ancora riguardo al contesto, nel momento in cui impostiamo un trattamento non possiamo non considerare che la persona che lo riceve è esposta a input sensoriali estremamente importanti. Gli odori, gli aspetti visivi, la qualità del contatto, i suoni presenti nel setting e i contenuti verbali espressi dal curante: ognuno di questi aspetti può generare o no un'aspettativa di analgesia nel paziente (Benedetti & Frisaldi, 2015). Se somministriamo il medesimo intervento placebo a una popolazione variata appartenente a diverse parti del mondo, nessuno delle persone avrà lo stesso risultato. Una persona che vive in un paese dove le cure sono completamente precarie, nel momento in cui ottiene una cura di massima eccellenza, questa migliorerà solo perché si sente finalmente curata, perché viene condizionata dal modo in cui la trattiamo (Benedetti & Frisaldi, 2015).

Oltre all'aspetto culturale sopracitato, alcuni fattori che spiegano perché non tutti i pazienti rispondono al placebo. Questo avviene a causa delle personali esperienze pregresse vissute dalla persona che influenzano nell'outcome del trattamento. È stato

comprovato da uno studio di Colloca e Benedetti (2006) che l'apprendimento è un fattore fondamentale una volta che gli individui che hanno avuto delle esperienze positive a una determinata terapia, hanno avuto uno effetto placebo maggiore di quelli che non le hanno avute. (Benedetti, 2014). Esiste ancora un altro fattore che spiega la bassa rispondenza di alcuni soggetti all'effetto placebo e che sarebbe le differenze del tipo di scarica dei neuroni del nucleo subtalamico rispetto al tipo trovato nel cervello di chi risponde al placebo (Benedetti & Frisaldi, 2015).

Anche i tratti della personalità possono inoltre influenzare l'outcome del trattamento, ma ancora poco si sa in quale misura questo avviene. Si sa che i pazienti condizionati che ricevono informazioni verbali sull'efficacia dell'analgesico placebo, dimostrano una maggior risposta a esso. Bisogna considerare anche le credenze e il comportamento riguardo il trattamento o alla propria malattia, possono creare degli outcome positivi o negativi (Benedetti & Frisaldi, 2015).

Misurare l'effetto placebo analgesico non è facile. Per indagarne la magnitudine si misura l'intensità del dolore durante l'applicazione di un placebo e retrospettivamente, dopo circa due minuti dall'applicazione., I risultati rilevati riguardo alla magnitudine dell'effetto placebo retrospettivamente sono anche quattro volte superiori a quelli verificati prima dell'applicazione. La ragione principale di questa differenza è che soggettivamente, gli individui si ricordano del dolore sofferto come molto più intenso di quello che è stato in realtà (Lund et al 2015).
Il desiderio del paziente di compiacere il ricercatore è un fattore reale che induce errori sistematici nella misurazione dell'intensità del dolore, ma i risultati soggettivi vanno comunque presi in considerazione perché le tecniche di neuroimaging hanno evidenziato oggettivamente come l'attivazione dei circuiti cerebrali inibitori del dolore in risposta alla somministrazione di placebo. Prima di escludere un dato soggettivo dandolo per errore sistematico, bisogna valutare quali sono i meccanismi che hanno scattato il fenomeno. (Benedetti & Frisaldi, 2015)
Riassumendo, in base agli studi citati, tra i fattori che sappiamo possono influenzare l'effetto placebo/nocebo ricordiamo: il condizionamento, l'aspettativa e le credenze entrambe strettamente connesse con le esperienze personali pregresse, la modalità di assunzione del placebo aperta, consapevole o nascosta, la qualità della relazione di cura e della comunicazione all'interno di tale relazione, il contesto psicosociale, le caratteristiche dell'ambiente in cui avviene l'intervento di cura, la personalità e la genetica. Tutti questi fattori rappresentano stimoli che attivano processi mentali e quindi circuiti neurali che possono promuovere o deprimere l'efficacia dell'effetto placebo/nocebo. La relazione di questi elementi con la pratica clinica fisioterapica verrà trattata nel capitolo seguente.

2.6 Le implicazioni etiche legate all'uso del placebo

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. Se facevano degli esperimenti assordi cui erano utilizzati gli individui più fragili come bambini o persone appartenenti a una classe sociale più bassa, oppure quelli individui già malatti, che erano osservati per anni per studiare il decorso naturale della malattia, e quindi non si venivano offerti nessun tipo di trattamento (Comolli, 2015) . Però 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. Goussard,(2007) Da lì in poi, l'uso dei placebo in ricerche scientifiche è passato ad essere questionato dal punto di vista etico. Dopo la Seconda Guerra Mondiale nel 1947, una corte fondata da giudici americani si è riunita per giudicare i crimini commessi da medici nazisti nei campi di concentramento e così è nato il Codice di Nuremberg, un congiunto di dieci concetti etici per le ricerche cliniche. Nuernberg (1949). Nel 1948 è nata la Dichiarazione Universale dei Diritti dell'uomo che si basavano sui principi di libertà, sicurezza, uguaglianza e diritti umani, poi nel1949, il Codice Internazionale di Etica Medicale e nel1964 con lo scopo di proteggere il benessere dei partecipanti di ricerche mediche, basando sui principi di rispetto della persona, giustizia , uguaglianza e rigore scientifico, Goussard (2007) è nata la Dichiarazione di Helsinki che è ancora oggi la più importante per la regolamentazione delle ricerche mediche coinvolgendo gli esseri umani. Shuster (1997); Goussard (2007)

Ai tempi d'oggi, l'uso del placebo negli sperimenti è fonte di discussioni tanto dal piano etico che dal piano metodologico. (Benedetti & Frisaldi, 2015) Riguardo al piano etico, la Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, paragrafo 29 dice 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."* World Medical Association Declaration of Helsinki (2013) Ciò vuol dire che la somministrazione di un placebo non è etico quando già esiste un medicamento efficace per la malattia del paziente. Gli oppositori del placebo ritengono che non sia etico dare un placebo a un paziente che è a rischio, come per esempio a un individuo depresso, nel senso che se lui prende il placebo senza nessun principio attivo, questo non essendo compensato farmacologicamente potrà commettere potenzialmente un suicidio. (Benedetti, 2012) Anche riguardo all'effetto nocebo, è difficile realizzare studi o esperimenti a causa delle implicazioni etiche, perché indurre un effetto nocebo può scatenare nel pz effetti di peggioramento reali, ed è per questo che sull'effetto nocebo si conosce poco. (Benedetti & Frisaldi, 2015)

2.7 Obiettivi del lavoro di tesi

Questo lavoro di tesi vuole approfondire tramite una revisione della letteratura l'effetto placebo e nocebo associati all'analgesia e gli obiettivi sono comprendere cosa avviene a livello del sistema nervoso centrale del paziente quando è sotto l'effetto placebo e nocebo; per ciò, è imprescindibile capire le basi neuropsicobiologiche coinvolte nella modulazione del dolore. Inoltre ha l'obiettivo di verificare l'efficacia analgesica dell'effetto placebo rispetto alle terapie reali, principalmente per quanto riguarda la pratica clinica fisioterapica e se è possibile misurare tale effetto; lo scopo è anche di individuare quali sono i fattori che possono influenzare l'effetto placebo analgesico sia positivo che negativo, indagare se gli insuccessi e i fallimenti delle terapie pregresse possono influenzare negativamente sui benefici di una nuova terapia proposta, qual è l'importanza dell'effetto placebo nell'ambito fisioterapico e quali sono le strategie cui si possa avvalere al fine di favorire l'effetto placebo e migliorare gli interventi per la riduzione del dolore cronico e acuto.

Per poter indagare questi aspetti, verrà eseguito un lavoro di ricerca nelle banca date con i dovuti criteri di inclusione ed esclusione che permetterà di selezionare i documenti più rilevanti e che trattano l'argomento di modo esaustivo. Dopodiché sarà confrontato tutti i risultati inclusi al fine di rispondere a tutte le domande di questo Lavoro di Bachelor.

3. METODOLOGIA

3.1 Strategia di ricerca della letteratura

Questo Lavoro di Bachelor è una revisione della letteratura che ha come obbiettivo principale rispondere alla domanda di ricerca:
L'efficacia dell'effetto placebo e nocebo nella gestione del dolore, quali sono gli elementi che possono influenzare la risposta del paziente all'analgesia placebo e quali sono le implicazioni dell'effetto placebo e nocebo nella pratica clinica fisioterapica.
Partendo da tale obbiettivo, è stato svolta la ricerca all'interno della banche dati nel periodo da Luglio 2016 ad Aprile 2017 , il che ha permesso di individuare gli articoli a riguardo, è stato acquistato inoltre del materiale come dei libri sul tema, i quali hanno permesso di avere un background per partire poi alla ricerca di articoli scientifici validi per realizzare la revisione e rispondere alla domanda di ricerca.
Si è deciso di utilizzare le banche dati PubMed e PEDro per la loro qualità e la vasta quantità di articoli reperibili. PubMed, creata dal National Center of Biotechnology Information (NCBI), è una banca dati biomedica che oltre a venire aggiornata in continuazione, è di facile utilizzo e permette l'accesso a un vasto contenuto biomedico in modo gratuito. PEDro invece è la banca dati delle evidenze scientifiche in fisioterapia, disponibile online gratuitamente e fornisce studi in fisioterapia, che è l'ambito target di questo lavoro di tesi.

3.2 Criteri d'inclusione ed esclusione

Per selezionare i numerosi studi scientifici e rendere l'indagine più mirata riguardo l'argomento scelto, è stato utilizzato i criteri d'inclusione ed esclusione presentati nella tabella sottostante.

	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
POPOLAZIONE	• Sesso femminile o maschile • Pz adulti • Pz affetti dal dolore acuto (sperimentale) e cronico (come scopo delle ricerche)	• Sperimenti utilizzando degli animali o bambini • Pz portatori di handicap neuropsicologici.
INTERVENTO	• Effetto placebo analgesico • Effetto nocebo • Fattori che influenzano l'analgesia da placebo e fenomeno nocebo • Pratica clinica medica e fisioterapica inerente effetto placebo e nocebo	• Effetto placebo che non sia correlato all'analgesia. • Interventi non inerenti alla fisioterapia e/o alla medicina • Interventi per testare l'efficacia di farmaci o procedure.
OUTCOME	• Valutazione del miglioramento del dolore e della qualità di vita.	
METODO	• Trial clinici controllati e randomizzati, • Revisioni sistemiche, • Revisioni non sistemiche • Studi osservazionali	
TESTI	• Testi in inglesi, italiano	• Tedesco e altre lingue

Tabella: Criteri d'inclusione ed esclusione inerente alla selezione degli articoli

3.3 Selezione degli studi

Dopo aver definito gli argomenti cardini dell'indagine, le parole chiave da utilizzare sono state scelte in base agli obiettivi del lavoro.
Le stringhe di ricerca create e usate nelle database, sono state le seguenti:

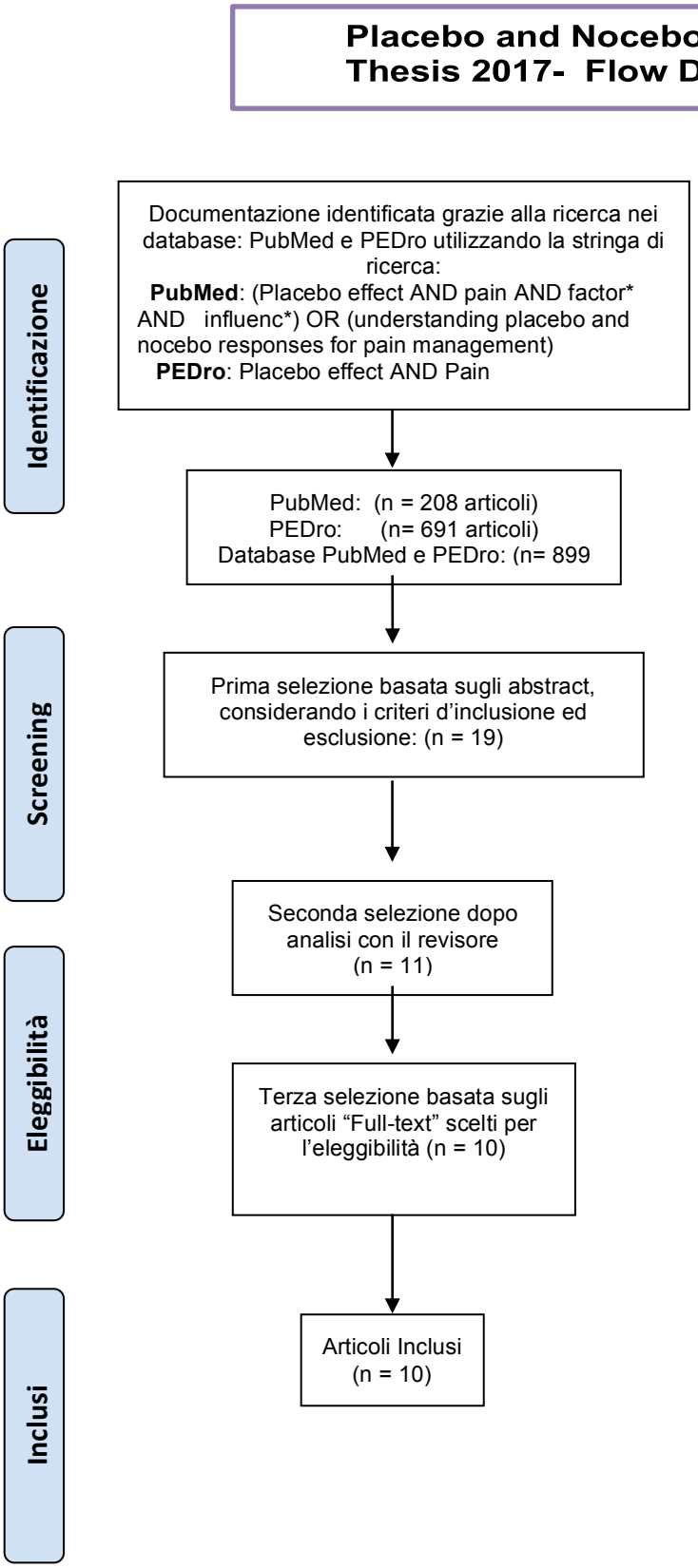
PubMed: (Placebo effect AND pain AND factor* AND influenc*) OR (understanding placebo and nocebo responses for pain management)

PEDro: Placebo effect AND Pain

stringhe di ricerca

Il termine "placebo effect" è stato utilizzato in quanto la problematica presa in questione si focalizza per l'appunto sull'effetto placebo. La parola "pain" è stata scelta perché tra tanti tipi di effetto placebo, il dolore è giustamente l'aspetto d'interesse di questo lavoro; cioè l'effetto placebo analgesico.
Le parole "Factor" (fattore) e "Influenc"(influenza; dal verbo influenzare) sono state utilizzate perché lo scopo è anche di studiare quali sono i fattori che influenzano il fenomeno dell'effetto placebo. Altre parole chiave prese in considerazione sono "understanding placebo and nocebo responses" (comprendere l'effetto placebo e nocebo) e "pain management" (gestione del dolore), in quanto quello che si vuole chiarire in questa indagine è proprio quali sono gli aspetti per la gestione del dolore che riguardano l'effetto placebo e nocebo.
È stato utilizzato gli operatori booleani, quali "AND" che ha permesso di ricercare articoli che comprendono più termini contemporaneamente e "OR" che porta la ricerca su almeno una delle parole inserite tra questo operatore booleano.
Questi termini sopracitati sono stati combinati tra loro con i parentesi insieme agli operatori booleani (AND e OR) formando quindi le stringhe di ricerca che hanno permesso di restringere l'indagine in maniera a diventare più specifico e ottenere dalle due banche date PubMed e PEDro gli articoli da selezionare.

4. RISULTATI



4.1 Introduzione:

Inserendo la stringa di ricerca **(Placebo effect AND pain AND factor* AND influenc*) OR (understanding placebo and nocebo responses for pain management)** su PubMed ho trovato 208 articoli.
Inserendo la stringa di ricerca **Placebo effect AND Pain** su PEDro ho trovato 691 articoli.
I risultati delle due banche date fanno un totale di 899 articoli.
Facendo la prima selezione in base agli abstract ho eliminato 880 articoli in quanto non erano conformi ai criteri di inclusione ed esclusione che mi ero posta e ne sono rimasti 19. Attraverso un'analisi accurata realizzata dopo un incontro con il revisore, ne ho eliminati altri 8. Dalla lettura dei full-text degli 11 articoli rimasti, ne ho eliminato ancora 1 per non conformità ai criteri di esclusione ed inclusione.
Infine, il numero degli articoli inclusi sono 10.

4.1 Presentazione degli articoli inclusi

Gli articoli presi in considerazione per questa ricerca sono i seguenti:

ARTICOLO 1	Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. (Testa & Rossettini 2016)
ARTICOLO 2	Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial. (Colloca, Pine, Ernst, Miller & Grillon, 2016)
ARTICOLO 3	What effect can manual therapy have on a patient's pain experience. (Bishop, Cueco, Gay, Girbés, Beneciuk & Bialosky, 2015)
ARTICOLO 4	Understanding placebo and nocebo responses for pain management. (Colloca & Grillon, 2014)
ARTICOLO 5	Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. (Vase, Vollert, Finnerup, Miao, Atkinson, Marshall, Nemeth, Lange, Liss, Price, Maier, Jensen & Segerdahl, 2015)
ARTICOLO 6	Pain and the context. (Carlino, Frisaldi & Benedetti, 2014)
ARTICOLO 7	Placebo analgesia: friend or foe? (Price, Fillingim & Robinson, 2006)
ARTICOLO 8	Neurophysiology and psychobiology of the placebo response. (Klosterhalfen & Enck, 2008)
ARTICOLO 9	An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. (Price, Milling, Kirsch, Duff, Montgomery & Nicholls, 1999)
ARTICOLO 10	The placebo response: neurobiological and clinical issues of neurological relevance. (Pollo & Benedetti, 2009)

Tabella: Articoli inclusi

4.2 Analisi degli articoli

4.2.1 Studi controllati Randomizzati:

Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial (Colloca et al., 2016):

La Vasopressina è un ormone prodotto dal sistema ipotalamo – neuroipofisi e oltre ad avere la funzione di riassorbire l'acqua a livello del sistema renale regolando la pressione arteriosa (Dizionario medico online, 2009) ha anche quella di regolare i comportamenti sociali umani perché assieme al neuropeptide Ossitocina, fa parte del sistema fisio genetico responsabile per l'evoluzione del sistema nervoso centrale umano. (Porges & Carter, 2016). Quindi, dato che l'effetto placebo analgesico dipende da fattori come le interazioni sociali, lo studio ha lo scopo di verificare se esiste la possibilità di ampliare l'effetto del placebo analgesico tramite la vasopressina.
Lo studio ha arruolato 109 individui sani (54 donne) di età da 19 a 46 anni). Un partecipante ha abbandonato l'esperimento in seguito ad un stato di irritabilità non specificato dallo studio dopo la somministrazione della sostanza attiva (vasopressina) e durante la fase di sperimentazione. I criteri di esclusione erano: precedente storia di psicotropici; grave malattia medica o neurologica; uso di nicotina; droghe illegali; abuso di alcool entro 1 anno o tossicodipendenza; disturbi psichiatrici; gravidanza in corso o allattamento al seno; dolore o uso di antidolorifici; valori della pressione sanguigna alta e bassa anormali; storia di angioedema. Visto che nello studio esisteva una componente ingannevole, è stato chiesto il consenso informato da parte dei partecipanti approvato dall'Istituto di Salute Mentale [4]. Per testare la modulazione della vasopressina nell'effetto placebo analgesico, gli autori hanno adottato il modello dell'analgesia indotta dall'aspettativa e dalle suggestioni verbali.
Sono stati applicati sul dorso della mano degli stimoli elettrici di intensità moderata ma sufficientemente forte per generare un dolore sopportabile per il partecipante. Inizialmente venivano applicati stimoli a livelli di intensità molto bassi quasi impercettibili, poi lo sperimentatore li aumentava gradualmente finché i partecipanti arrivassero alla loro soglia e a questo punto è stato misurato il loro dolore con una scala di 1 a 10 (VAS analogica visiva). Ai partecipanti che descrivevano un dolore minore di 6 è stato chiesto di poter aumentare lo stimolo finché tutti avessero un dolore di 6 su 10.
Dopo aver valutato la loro sensibilità e tolleranza al dolore, i soggetti sono stati istruiti ad auto – somministrarsi nelle vie nasali Ossitocina, Vasopressina o Soluzione salina e a un altro gruppo non è stato somministrato né un principio attivo né soluzione salina.
La componente aspettativa è stata introdotta informando i partecipanti che oltre ad avvertire la scarica essi avrebbero visualizzato sull'elettrodo una luce verde e in quel caso avrebbero percepito niente o poco dolore, oppure una luce rossa e in quel caso avrebbero percepito chiaramente dolore e parestesia.
Ai partecipanti è stato detto che dopo la somministrazione alla cieca di ossitocina, vasopressina, soluzione salina o niente, sarebbe stato eseguito un test per valutare la loro risposta, ovvero se hanno sentito aumentare o diminuire il dolore.

---

[4] *"This project was partially supported by the Intramural Program of the National Institute of Mental Health, the National Center for Complementary and Integrative Health (LC), University of Maryland Baltimore (LC), and International Association for Study of Pain (Early Research Grant [LC])."* Colloca, Pine, Ernst, Miller, Grillon (2016)

Un medico vestito con un camice bianco ha spiegato la procedura delle luci e per rinforzare le aspettative ad ogni partecipante, come già detto, è stata data l'opportunità di provare l'effetto non doloroso e doloroso rispettivamente delle luci verde e rossa almeno una volta.
In questa fase del test, l'intensità delle scosse dolorose sono aumentate di nascosto a un livello definito durante la valutazione della tolleranza e sensibilità al dolore e qualsiasi differenza tra verde e rosso associato al dolore è stato definito come analgesia placebo. Le procedure sono state standardizzate per tutti i partecipanti. Tutti i quattro gruppi hanno riferito meno dolore alla visualizzazione della luce verde ($F_{1,106}=31.303$, $p<.001$). Per verificare se le suggestioni verbali sono state efficaci nell'indurre l'effetto placebo, sono stati confrontati tramite l'ANOVA (analisi della varianza) il gruppo che non ha ricevuto nessun trattamento con i gruppi placebo e si è verificato sei rosso e sei verdi nei punteggi VAS. Nel gruppo che non ha ricevuto placebo c'è stato un significativo effetto della manipolazione ($F_{1,18}= 5.641$, δ: .029; δ: .169) senza differenza di sesso ($F_{1,18}=.884$, $p=.360$).
Analogamente, le suggestioni verbali hanno indotto un significativo effetto analgesico nel gruppo placebo ($F_{1,22}= 6.023$, $p< .022$; δ: .188) senza differenza di sesso ($F_{1,22}=.042$, $p= .839$), confermando che i paradigmi sono stati efficaci nel produrre piccoli ma significativi effetti placebo.
Per garantire che non ci sia stata un'eventuale differenza tra i quattro gruppi sperimentali i rapporti del dolore sono stati espressi come (rosso=nessun punteggio, verde=punteggi) e l'effetto del trattamento è stato stimato con un modello misto ANOVA: ($F_{3,104}= 4.642$, $p<.003$), e la differenza tra il sesso non era significativa ($F_{1,106}=.971$, $p=.325$).
Molto importante invece, è stata la differenza della risposta al trattamento tra uomini e donne. Hanno eseguito un'analisi separata per uomini e donne e c'è stata una differenza significativa per le donne ($F_{3,50} = 7,099$, p,.01) rispetto agli uomini ($F_{3,50} = .173$, $p=.92$). Nelle donne si è verificato che la vasopressina ha maggiormente il potere di indurre l'effetto placebo analgesico ($\delta=.603$) rispetto ai maschi con ($\delta=.301$). Lo studio ha inoltre rilevato che le donne che avevano un basso livello di cortisolo e minori livelli di ansia hanno avuto un maggior effetto placebo, indicando che esiste un rapporto tra l'ampiezza dell'effetto placebo analgesico da Vasopressina e gli aspetti psicologici (Colloca et al, 2016).

Predictors of placebo analgesia response in randomized controlled trial of chronic pain: a meta – analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials (Vase et al., 2015):

Questa meta analisi ha lo scopo di specificare gli aspetti che prevedono l'effetto placebo nei Trial clinici controllati, indagare degli aspetti come la magnitudine dell'effetto placebo negli RCTs e i fattori che lo influenzano come l'aspettativa di un trattamento efficace, la somministrazione di un principio attivo come gli oppioidi e non oppioidi, il numero di visite faccia a faccia del personale curante ai pazienti, le caratteristiche dei pazienti come l'etnia, l'intensità di base del dolore del paziente, se il livello della soglia del dolore può favorire o meno la risposta placebo analgesica.
Gli studi inclusi hanno utilizzato i seguenti criteri d'inclusione: devono contenere i dati provenienti dell'industrializzazione del placebo, dev'essere randomizzato, doppio cieco, avere un gruppo controllo, un trial di 12 settimane di mantenimento del trattamento, i pz

devono essere adulti e affetti da dolore cronico, essere stati realizzati in più di un paese e la durata dev'essere di almeno 20 anni e fatti da AstraZeneca, Grünenthal e Pfizer.
Sono stati arruolati 2.017 pazienti adulti e affetti dal dolore cronico.
Nell'outcome primario disponibile, l'effetto placebo è stato definito come un cambiamento del dolore di base dei pz basato nelle 12 settimane in una scala numerica (NRS 0-100), che è la media del dolore di base della settimana meno la media di intensità di dolore in 12 settimane.
I predittori primari predefiniti dall'aspettative di efficacia del trattamento sono stati selezionati in base ai parametri menzionati nella letteratura disponibili nelle database come: il tipo di principio attivo del farmaco (oppioidi vs non oppioidi), la randomizzazione ratio (2:1, 3:1, 4:1), il numero di visite faccia a faccia pianificate (5vs 8), e il dosaggio della medicazione al giorno.
In base ai dati ritrovati in letteratura sui meccanismi del placebo, i revisori hanno ipotizzato che l'uso dei principi attivi oppioidi, un'alta randomizzazione ratio e un alto numero di visite faccia a faccia pianificate a un dosaggio frequente, possono portare ad una alta aspettativa di efficacia del trattamento e di conseguenza una alta magnitudine dell'effetto placebo analgesico. In una seconda analisi esplorativa dello studio, è stato indagato se i predittori dell'effetto placebo analgesico potrebbero essere le caratteristiche dei pz come l'età, il genere e l'etnia, e in più, il disegno del trial come il numero di fallimenti prima della randomizzazione, il numero di pz randomizzati per sito, il paese cui sono stati realizzati e i fattori correlati con la medicazione come la sospensione degli oppioidi e non oppioidi a causa di effetti avversi.
Nei trial, i predittori relazionati all'aspettativa di un trattamento efficace e una significativa magnitudine dell'effetto placebo analgesico erano il tipo di farmaco attivo, la randomizzazione ratio e il numero di visite faccia a faccia pianificate. Le analisi esplorative e i modelli includono un trial randomizzato spiegando approssimativamente 10% della varianza nell'effetto placebo, in modo da suggerire che sebbene negli RCT le caratteristiche scelte dei pz influenzano la magnitudine dell'effetto placebo, una grande parte della varianza sembra risiedere nei fattori individuali non identificati.
Riguardo all'ipotesi dell'aspettativa, nonostante l'effetto del farmaco attivo abbia una influenza sulla magnitudine dell'analgesia placebo negli RCT, il fatto che i pz siano stati informati che avrebbero ricevuto l'oppiaceo e che abbiano avuto un'alta frequenza di visite faccia a faccia dai curanti, ha fatto aumentare ancora di più l'effetto placebo analgesico, accordando cosi con l'ipotesi che le aspettative di efficacia elevano i risultati del trattamento e sono la base dell'effetto placebo.
Il fattore età è stato statisticamente significativo per l'effetto placebo, ovvero si è rilevato che gli anziani hanno un maggior effetto placebo analgesico rispetto alle altre età, però in altri studi i risultati sono stati controversi, consigliando di portare in considerazione la diversità dell'età della popolazione e le diverse entità di malattia. I risultati per il fattore genere non è stato statisticamente significativo. Inoltre, i pazienti con dolore superiore al 90 su una scala NRS 0-100 hanno avuto una risposta placebo analgesica più alta, suggerendo che più è alta l'intensità del dolore di base, più è alto il desiderio del sollievo dal dolore, favorendo l'effetto placebo analgesico in seguito alla somministrazione del placebo. (Vase et al, 2015)

An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm (Price et al.,1999):

Questo studio è un Trial clinico randomizzato che ha lo scopo di dissociare l'aspettativa dal condizionamento per stabilire quale dei due meccanismi rappresenta in miglior modo la varianza dell'effetto placebo. Inoltre si propone di valutare la magnitudine dell'effetto placebo analgesico in base alle esperienze di dolore pregresse e se i due fattori "desiderio di sollievo dal dolore" e "aspettativa" possono influire su tale effetto in base ai ricordi di dolore.
Lo studio ha arruolato 40 studenti (24 femmine e 16 maschi) di età media di 19,3 (di 18 a 22 ani), 34 studenti erano caucasici, 1 era afroamericano, 1 era asiatico e 4 erano di origine ispanica. Gli studenti volontari hanno accettato di partecipare allo studio in cambio di crediti per il loro corso. I criteri inclusi erano che non assumessero farmaci che avrebbero potuto interferire con la sensibilità dolorifica costituendo un rischio di danno ai tessuti; che non soffrissero di disturbi di pressione arteriosa, di malattie cardiache, di asma, di epilessia, di traumi pregressi alle mani, di lupus eritematoso, di artrite; che non facessero uso di psicofarmaci, analgesici, antistaminici e anti infiammatori. Gli studenti sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi con la restrizione che maschi e femmine fossero nella stessa proporzione nei due gruppi. Quaranta partecipanti hanno completato con successo tutte le fasi del protocollo di studio e 6 partecipanti sono stati esclusi dallo studio o per problemi di salute o perché per calibrare il loro livello di percezione del dolore si sarebbe dovuta utilizzare una temperatura superiore a 50°C.
Il dolore nei pz era indotto attraverso una cella termica di Peltier, un dispositivo che permette di aumentare rapidamente la temperatura cutanea a 45° a 51°C, con 10°C nel tempo di salita e 35°C nella fase di adattamento alla temperatura. La superficie di contatto con la pelle era di 3 cm² .

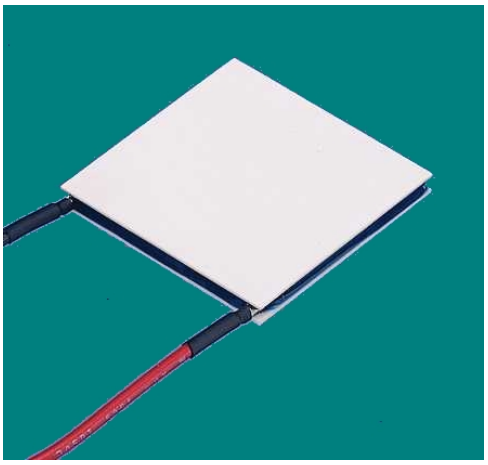


Figure 3: Cella di Peltier

Stimoli nocicettivi termici di 5s di durata sono stati applicati sulla cute e tutti gli stimoli avevano questa stessa durata al fine di ridurre la differenza tra i partecipanti in base alla durata dello stimolo. La crema placebo composta di iodio, olio di timo e acqua, aveva l'odore caratteristico di un farmaco ed è stata messa in due barattoli medicinali con scritto su uno "Trivaricaine A" e sull'altro "Trivaricaine B: approvato solo a scopo di ricerche".

La pomata è stata applicata sulla parte ventrale dell'avambraccio che aveva rispettivamente le etichette A e B. Una terza area è stata etichettata C e in questa area non è stato applicato il placebo. L'esperimento è stato realizzato nell'infermeria dell'Università Health Center in modo che il contesto sanitario avrebbe potuto influenzare in alcun modo l'effetto placebo analgesico.
Per ogni sessione è stata utilizzata una scala analogica visiva del dolore (VAS) per misurare l'intensità del dolore e il grado di sgradevolezza evocato dagli stimoli termici nocicettivi. Per il dolore c'era la descrizione: "Nessun dolore" e "La più intensa sensazione di dolore immaginabile"; analogamente, la sgradevolezza, veniva descritta come "Sensazione sgradevole" e "Sensazione più sgradevole immaginabile". Per misurare l'aspettativa è stato chiesto ai partecipanti quale intensità di dolore si aspettavano con Trivaricaine A, in zona A; quale intensità di dolore si aspettavano con Trivaricaine B nella zona B e quale intensità di dolore si aspettavano con Trivaricaine C nella zona C che veniva solo bagnata. L'aspettativa di dolore è stata misurata utilizzando la scala VAS. Il desiderio di sollievo dal dolore nei partecipanti è stato misurato solo dopo che erano stati istruiti sul numero di prove e su questa VAS le descrizioni andavano da "Nessun desiderio di sollievo" a " Il più intenso desiderio di sollievo immaginabile".
I partecipanti sono stati accolti da uno sperimentatore che indossava un camice bianco da laboratorio con su scritto 'ricercatore della medicina comportamentale" che ha dato loro le istruzioni. Ai partecipanti è stato detto che un nuovo anestetico locale era in fase di test per ridurre il dolore, che il farmaco si chiamava Trivaricaine e che si era dimostrato efficace nel ridurre i dolori in precedenti esperimenti condotti in altre università. Il numero di prove è stato descritto come parte della procedura del consenso informato, e i partecipanti sono stati informati che avrebbero potuto interrompere la loro adesione allo studio in qualsiasi momento e senza conseguenze negative.
Sull'effetto placebo analgesico, la media complessiva d'intensità del dolore nelle aree applicate era di C=6, B=5 e A=2, quindi l'area C non trattata con il placebo il dolore era più forte delle aree dove avevano applicato la crema placebo.
Si è rilevato un risultato significativo sul desiderio del sollievo dal dolore: nei partecipanti cui era stato detto che avrebbero dovuto sopportare 30 prove la VAS era 6,5 e ai partecipanti cui è stato detto che avrebbero dovuto sopportare solo 6 prove, il punteggio medio era di 4,5. Il fatto di sapere che avrebbero dovuto sopportare per più tempo il dolore, non ha fatto aumentare il desiderio di sollievo dal dolore. Riguardo alla sensazione di sgradevolezza, la differenza di sensazioni sgradevoli tra zone B e C non era significativa, così, un effetto placebo sulle valutazioni di sgradevolezza si è verificato solo per l'area A. Riguardo all'analgesia placebo correlata ai ricordi di situazioni pregresse di dolore, si è rilevato un forte effetto placebo analgesico per le aree trattate con placebo (A e B), rispetto l'area non trattata (C).
Il desiderio di sollievo da solo non è stato confermato come fattore contribuente per la magnitudine o come mediatore dell'effetto placebo analgesico, ma indica che il desiderio di sollievo in combinazione con l'aspettativa hanno insieme un ruolo importante per l'analgesia placebo. Questo studio supporta inoltre l'ipotesi che il condizionamento classico concorre ad indurre l'analgesia placebo, ma afferma che il principale mediatore per tale effetto è l'aspettativa.
Gli autori sottolineano che in molte condizioni di dolore cronico, è possibile che il paziente riferisca un alto livello di sollievo anche per piccoli cambiamenti dell'intensità di dolore.

È probabile che l'aspettativa sia un mediatore sia dell'effetto placebo analgesico reale sia dell'effetto placebo basato sui ricordi delle esperienze pregresse di dolore. (Price et al,1999)

4.2.2 Revisioni Sistematiche della Letteratura

What effect can manual therapy have on a patient's pain experience? (Bishop et al., 2015):

L'articolo di Bishop et al (2015), è una revisione sistematica della letteratura che ha lo scopo di indagare su quali effetti può avere la terapia manuale nella esperienza del dolore dei pazienti, in quanto che la terapia manuale non agisce da sola nel ridurre il dolore, ma coinvolge diversi fattori neurobiopsicosociali.
Il dolore è soggettivo e oltre ad avere una componente meccanica o/e chimica, sono coinvolte nel dolore anche delle componenti affettive e cognitive per cui ogni individuo impara a percepirlo attraverso le esperienze che ha avuto durante la sua vita. Studi affermano che la terapia manuale è efficace nel trattamento delle disfunzioni muscolo scheletriche, ma che esistono dei fattori che influenzano e giocano un importante ruolo negli outcomes degli interventi.
La terapia manuale possiede degli aspetti tecnici di comprovata efficacia clinica: quali micromobilizzazioni che apportano l'aumento del range articolare e l'irrorazione sanguigna; inoltre è comprovato che la pressione applicata nelle tecniche di massaggio produce degli effetti di riduzione del dolore anche in aree distanti fino a 14 cm dall'area di applicazione.
I mediatori neurofisiologici contribuiscono all'efficacia della terapia manuale poiché ogni volta che avviene una lesione tessutale, tali mediatori infiammatori e i nocicettori periferici si alterano per modulare l'infiammazione e il dolore. Sostanze come la serotonina e le Beta endorfine sono rilasciate dopo 5 minuti di una manipolazione alla colonna vertebrale e 168% degli oppioidi endogeni cannabinoidi che creano analgesia sono immediatamente liberati dopo la terapia manuale (Vernon H.T., Dhami M.S., Howley T.P., Annett R., 1986). La terapia manuale modifica l'eccitabilità dei neuroni spinali perché diminuisce subito l'attività dei nocicettori e riduce la sensibilità somatica aumentando l'inibizione degli input nocicettivi al SNC.
La neuroimagine mostra i cambiamenti e gli effetti immediati che avvengono nelle aree cerebrali come la corteccia dell'insula e dei cambiamenti nelle regioni cognitive ed emozionali; si rileva oltre un'eccitazione del sistema nervoso simpatico generando dei cambiamenti della frequenza cardiaca, della pressione e del flusso sanguigno, diminuisce il cortisolo e l'insulina e in più crea un'analgesia che può durare fino a 24 ore dopo la manipolazione. La terapia manuale aiuta i pz affetti da dolore cronico nella paura di muoversi perché desensibilizza il SNC negli aspetti fisici, cognitivi e emozionali contribuendo a rimuovere dei ricordi spiacevoli acquisiti dal dolore.
I benefici della terapia manuale sopracitati sono modificati da fattori psicologici quali le aspettative del pz riguardo alla terapia, il livello di ansia, l'equipe dei curanti, il contesto psicosociale e l'alleanza terapeutica che si instaura fra pz e terapista, che sono decisivi e devono essere altamente considerati se si vuole migliorare l'efficacia della pratica clinica. Per ciò in questa revisione gli autori ritengono importante capire fino a che punto la terapia manuale interagisce con questi meccanismi, in una pratica che ha come scopo centrale ridurre l'ansia, la paura e il dolore (Bishop et al., 2015).

Understanding placebo and nocebo responses for pain management (Colloca & Grillon, 2014):

Lo studio di Colloca & Grillon (2014) è una revisione sistematica della letteratura, che ha l'intenzione di capire come l'effetto placebo e nocebo agiscono nella gestione del dolore.
Aspetti come le suggestioni verbali, il condizionamento, le interazioni fra curante e paziente e l'osservazione sociale modulano in positivo o in negativo gli outcomes dei trattamenti per la gestione del dolore. Le suggestioni verbali suggeriscono il sollievo del dolore perché rievocano delle esperienze di analgesia e un aumento del desiderio di stare meglio. Riguardo il ruolo della consapevolezza nell'effetto placebo analgesico si è rilevato che esistono dei meccanismi di apprendimento che agiscono parzialmente in modo inconscio. Il fattore del condizionamento avviene quando l'effetto di un farmaco associato con la somministrazione di un placebo agisce come un'estensione dell'effetto della dose ingerita. L'effetto placebo occorre anche senza la diretta esperienza dell'osservazione sociale che facilitano il processo di costruzione dell'aspettativa di analgesia. I revisori rilevano però, che l'aspettativa nella gestione del dolore è molto importante ed è stato dimostrato tramite degli sperimenti sui modelli aperto/nascosto, nel modello open per esempio il pz è a conoscenza di ricevere il farmaco, e quello che avviene è che il suo effetto viene potenziato, rispetto quando il pz non è a conoscenza della somministrazione dello stesso farmaco. Anche il fatto di ricevere il trattamento dalle mani del curante rinforza l'aspettativa di miglioramento e questo è stato provato con la somministrazione del Naloxone, l'antagonista della morfina, che ha bloccato l'azioni degli oppioidi endogeni durante l'analgesia placebo, facendo tornare il dolore al paziente. L'effetto nocebo può essere modulato dall'osservazione di persone che hanno dolore e anche le aspettative negative provocano un aumento della esperienza del dolore e infatti l'applicazione locale di una crema inerte sulla pelle con suggerimenti negativi induce a un effetto nocebo iperalgesico.
L'aspetto dell'empatia può facilitare l'effetto placebo analgesico se sono anche coinvolte delle interazioni interpersonali che attivano degli aspetti psicologici che riportano a dei ricordi di analgesia. L'analgesia da placebo produce un cambiamento dell'attività e un aumento della funzionalità delle aree cerebrali come la Corteccia Prefrontale dorsolaterale, la Corteccia Cingolata Anteriore e le regioni sottocorticali come l'Ipotalamo, l'Amigdala e la PAG (Sostanza grigia periacqueduttale). L'analgesia placebo riduce il processo nocicettivo nel midollo in un meccanismo discendente, che sopprimono il dolore nel sistema nervoso centrale. In uno studio sul collegamento del effetto placebo analgesico con il dolore cronico, sono stati rilevati dei miglioramenti della lombagia cronica in dei pz trattati per 2 settimane con un placebo e sono stati rilevati una connettività funzionale tra Corteccia Prefrontale dorso laterale, Corteccia Cingolata e Corteccia Bilaterali INSS rispetto ai pz che non hanno risposto al placebo e non sono migliorati, confermando l'ipotesi che le regioni cerebrali corticali sono connesse con il sistema inibitorio discendente del dolore, importanti per la modulazione endogena del dolore e le aspettative di miglioramento che inducono questi cambiamenti. Per gli aspetti genetici, si è rilevato che i pazienti con catecol-O-metiltransferase (Met) alleli avevano robusti effetti placebo analgesici rispetto ai pazienti con Val / Val alleli che hanno minimamente beneficiato delle risposte, potenzialmente aprendo la strada a personalizzati approcci terapeutici, però i revisori di questo studio sottolineano la necessità di chiarire l'affidabilità e la riproducibilità dei predittori genetici dell'effetto placebo. Riguardo ai tratti psicologici, sono stati collegati all'analgesia

placebo l'ottimismo disposizionale, la suggestionabilità ipnotica, l'empatia, le nevrosi, gli altruismi, e il luogo di ego-dipendenza; tutto ciò è stato associato al coping comportamentale e mentale che si attivano quando gli individui devono affrontare le avversità. I tratti della personalità come l'evitamento, il comportamento, il sentimento di ricompensa, la reattività, l'alta resilienza, il neo altruismo, la neo semplicità e la neo rabbia ostilità, suggeriscono un legame tra il comportamento e il rilascio di oppioidi endogeni che producono l'effetto placebo analgesico. Nella pratica clinica ogni trattamento è significativamente modulato da un effetto placebo e le azioni dei farmaci e gli effetti placebo interagiscono in modo additivo o sinergico a seconda delle condizioni. Un altro elemento fondamentale da considerare è il legame tra gli effetti placebo e nocebo e la storia del trattamento sia negli esperimenti che nelle pratiche cliniche. Le esperienze positive precedenti aumentano le risposte analgesiche di un placebo e d'altro canto, le esperienze negative precedenti diminuiscono tale effetto, indicando che l'esposizione a trattamenti efficaci aumentano l'effetto placebo analgesico nelle sedute successive rispetto alle prime **(**Colloca & Grillon, 2014).

4.2.3 Revisioni della Letteratura

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

Lo scopo di questa revisione è chiarire gli aspetti neurobiologici sottostanti l'effetto placebo e nocebo, descrivere il ruolo del contesto come fattore capace di modulare gli outcome clinici nella riabilitazione, fornire orientamenti per l'applicazione clinica in modo da accrescere l'effetto placebo ed evitare l'effetto nocebo e individuare possibili nuove linee di indagine nella ricerca della Terapia Manuale.
Gli autori dell'articolo 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 **(**Testa & Rossettini, 2016).

Pain and the context (Carlino et al, 2014):

Questo articolo è una revisione della letteratura e ha come obbiettivo la comprensione del come il dolore e l'analgesia sono modulati da contesti diversi (positivi e negativi). I revisori hanno realizzato questa indagine osservando gli sperimenti e gli approcci,

ponendo uno speciale sguardo sugli aspetti neurobiologici. Oltre a capire come il contesto può indurre la modulazione del dolore, lo studio ha come scopo indagare le possibili implicazioni cliniche.
Tra i contesti positivi, gli stimoli sensoriali e sociali come le parole e il tono della voce utilizzati dal personale curante durante le terapie, benché l'ambiente ospedaliero rivelano al paziente il trattamento che sta per essere eseguito. Esistono due importanti meccanismi capaci di creare un contesto positivo, il primo sono le aspettative positive e il secondo è il condizionamento classico. Tutti i due inducono il paziente ad avere delle aspettative positive riguardo il suo miglioramento, facendo con che si producano dei cambiamenti cerebrali come l'attivazione di almeno due sistemi, quelli degli oppioidi endogeni e degli endocannabinoidi. Quando un placebo viene somministrato dopo un farmaco oppioide, la risposta è mediata dagli oppioidi endogeni, mentre se viene somministrato dopo un FANS, la risposta sarà mediata dal sistema cannabinoide. Dal punto di vista neuroanatomico, quando il placebo viene somministrato in concomitanza ad una suggestione verbale positiva, si attiva il sistema modulatore discendente del dolore come citato precedentemente.
Si sa che anche la Dopamina ha un ruolo nella risposta placebo analgesica, quando si attiva durante tale fenomeno il sistema di ricompensa, ovvero il sistema dopaminergico nel Nucleo Accumbens. Se per esempio il paziente è informato che sentirà dolore in un esperimento, ma che quel dolore poi li porterà dei benefici, questo può cambiare l'esperienza di dolore perché il dolore è associato a una futura ricompensa e la tolleranza del dolore aumenta attraverso l'attivazione dei sistemi oppioidi e cannabinoidi.
I contesti negativi provocano aspettative negative che inducono nel paziente l'effetto nocebo, contesti negativi sono ad esempio le diagnosi e prognosi negative che hanno un grosso impatto sullo stato emozionale del pz e ciò ha il potere di amplificare l'intensità del dolore e il peggioramento degli outcome. Altri contesti negativi sono la diffidenza del pz verso il personale curante, o gli avvertimenti negativi pubblicati dai media, tipo il sentir dire che l'uso dei telefonini è associabile agli episodi di mal di testa. A causa dei limiti etici che ne riducono la sperimentazione perché l'induzione di effetto nocebo produce ansia e non è frequentemente accettata, si conosce molto poco sull'iperalgesia dell'effetto nocebo rispetto all'effetto placebo. Dal punto di vista farmacologico l'iperalgesia dell'effetto nocebo può essere mediata dalla CCK e può essere bloccata dal suo antagonista, il Proglumide e un anti ansiogeno, il Diazepan. Durante l'effetto nocebo si rileva un'aumento del cortisolo per una iperattività del sistema ipotalamo – pituitaria – adrenal, un aumento della dopamina e dell'attività degli oppioidi nei nuclei accumbens, affermando il ruolo della ricompensa e del circuito motivazionale nell'effetto nocebo. Mentre l'ansia può provocare iperalgesia quando è un'anticipatrice del dolore, lo stress può produrre analgesia e diminuire il dolore; ovvero, nell'ansia che induce iperalgesia il pz è focalizzato nel dolore imminente e al contrario l'analgesia indotta dallo stress è uno stato generale di arousal che focalizza l'attenzione nell'ambiente stressante.
Il contesto con un significato speciale influenza l'esperienza del dolore; in un esperimento in cui si induceva il dolore con l'elettroshock a delle donne sposate, si rivelava nel Brain Imaging che la sensazione sgradevole diminuiva quando le donne tenevano la mano dei mariti, rispetto a quando non tenevano la mano o tenevano la mano di uno sconosciuto e si è rivelato oltre che persino la qualità della relazione marito e moglie era associata alla variazione dell'effetto placebo. Anche la religione e la cultura attribuiscono differenti significati al dolore e alla sofferenza e questo può condurre a differenti esperienze di dolore. Se un contesto significante può portare dei

benefici e aumentare la magnitudine dell'effetto placebo, il contesto non significante può ridurre le aspettative positive e portare alla diminuzione dell'efficacia del trattamento. Lo stesso avviene quando la terapia è somministrata senza la consapevolezza del pz come nel caso delle iniezioni date di nascosto, oppure quando la terapia viene somministrata in pz con demenza che non sono più in grado di cogliere le informazioni positive provenienti dal contesto.
Nella pratica clinica e nella esperienza del dolore il contesto del paziente è importante; ogni consultazione, accertamento diagnostico o trattamento è accompagnato da un contesto. I fattori psicologici influenzano sostanzialmente gli outcome terapeutici e questi fattori includono l'enfatizzare l'importanza dell'empatia nella relazione con i pz, rinforzare la positività durante le procedure ed evitare di comunicare gli effetti avversi nella prescrizione dei medicamenti ai pz, poiché tali fattori sono in grado di peggiorare o migliorare i sintomi del dolore (Carlino et al, 2014).

Placebo analgesia: Friend or Foe? (Price et al., 2006)

L'articolo in questione ha lo scopo di discutere l'ampiezza dell'effetto placebo analgesico sulle basi dei fattori ambientali ed esperienziali che sono stati rilevati di recente, ponendo l'accento su come l'effetto placebo analgesico può essere previsto e interpretato, oltre ad analizzare delle strategie che possono essere utilizzate per ridurre al minimo l'effetto placebo analgesico a scopo sperimentale nei trials clinici e implementarlo nella pratica clinica.
All'inizio quando si cercava di rilevare dei valori concreti sulla magnitudine dell'effetto placebo, le lacune nella metodologia comportavano dei limiti alle ricerche, poiché non permettevano di individuare se il sollievo dal dolore era dovuto al placebo somministrato o se era una regressione naturale della malattia. Successivamente, allo scopo di risolvere questo problema gli scienziati hanno introdotto nei loro esperimenti clinici un gruppo che rappresentasse l'evoluzione naturale della malattia, per far si che si potesse dedurre maggiormente non solo la magnitudine dell'effetto placebo ma di indagare quali fossero i fattori contribuenti all'entità di tale fenomeno. La magnitudine dell'effetto placebo è molto variabile e dipende da numerosi fattori come le suggestioni verbali le quali sono in grado di potenziare l'effetto placebo analgesico permettendo cosi di ridurre il dosaggio del farmaco e ottenere lo stesso effetto. Tale fatto si verifica quando le iniezioni sono somministrate o in modo nascosto o alla vista del pz; la differenza è che quando il paziente è consapevole dell'iniezione, lui crea un'aspettativa positiva riguardo il suo trattamento e migliora veramente. L'articolo riferisce inoltre come fattore predittivo dell'effetto placebo analgesico il condizionamento pavloviano, la suggestione verbale,
e il ricordo di esperienze pregresse, e siccome il ricordo e l'aspettativa del dolore sono strettamente correlati, questi fattori psicologici interagiscono fra di loro, ma si rileva però, che sia improbabile che l'aspettativa da sola sia efficace, ovvero, dev'esserci insieme un altro fattore coinvolto come per esempio la suggestione verbale oppure uno elemento assai importante, che è il desiderio di porre fine al dolore, per ciò per ottenere l'effetto placebo analgesico è molto importante che il pz abbia non solo l'aspettativa di miglioramento ma anche il desiderio del sollievo del dolore (Price et al 2006).

Neurophysiology and psychobiology of the placebo response (Klosterhalfen & Enck, 2008):

Questa revisione della letteratura ha lo scopo di ampliare la conoscenza di dati sull'effetto placebo che sono apparsi recentemente (2006 e 2007) come i fattori neuropsicologici e psicobiologici dimostrati empiricamente e che possono influenzare tale fenomeno.
Nelle condizioni cliniche l'effetto placebo viene generato attraverso dei meccanismi distinti: il suggerimento, l'aspettativa e l'apprendimento condizionato (pavloviano). Le aspettative conseguite attraverso delle istruzioni verbali stimolano il condizionamento e l'esperienze precedenti di dolore sono in grado di plasmare l'effetto placebo che può durare anche 7 giorni nel dolore acuto; d'altro canto, la ripetizione di procedimenti negativi dolorosi provocano una diminuzione della analgesia placebo che può durare fino 1 settimana. Quindi le esperienze di dolore in dei trattamenti pregressi positivi o negativi hanno effetto analgesico duraturi a dipendenza di come vengono percepiti i trattamenti. L'aspettativa gioca un ruolo fondamentale nell'effetto placebo analgesico; senza l'aspettativa l'effetto placebo può essere completamente annullato, come emerso per esempio dagli studi fatti con pazienti affetti da Morbo di Alzheimer, che non rispondono al placebo a causa della malattia. I revisori evidenziano il fatto della durata dell'effetto placebo analgesico, se mentre il dolore sperimentale è fasico e acuto, il dolore clinico di solito è cronico e di lunga durata, e quindi si chiedono fino a che punto un trattamento precedente può contribuire all'analgesia del dolore cronico e inoltre, non esiste alcun modello disponibile che permette il mantenimento di un forte effetto placebo.
La rete corticale responsabile dell'effetto placebo nel dolore sperimentale è la Corteccia Prefrontale, l'area motoria supplementare e strutture sottocorticali come l'Amigdala, il Talamo e la Sostanza grigia periacqueduttale. I sistemi neurochimici che contribuiscono all'effetto placebo sono il sistema dopaminergico, l'ossido nitrico e la colecistochinina (CCK), ma non è chiaro se tutti questi sistemi contribuiscono con tutti gli effetti placebo in condizioni cliniche o sperimentali. Riguardo alle emozioni come fattori che possono contribuire all'effetto placebo, si è riscontrato che fino a 60% della varianza nelle risposte neurochimiche è attribuibile allo stato affettivo dei volontari. L'analgesia placebo è mediata dalle vie discendenti. Rispetto a se il genere può influenzare o meno l'effetto placebo, studi indicano che l'apprendimento è più efficace per le donne, mentre i suggerimenti sono più efficaci per gli uomini; però bisogna aver molta attenzione perché le differenze possono essere causate da diverse componenti inerenti all'impostazione all'interno di un esperimento, di cui alcuni possono influenzare maggiormente o minimamente le donne o i maschi. Un altro fattore che contribuisce la risposta placebo analgesia è l'origine etnica dei pz; per esempio si è verificato che per l'emicrania, gli europei hanno più effetto placebo rispetto ai nordamericani (Kobak, 2007). Fino all'anno di 2007, anno di cui è stata elaborata questa revisione, i dati riscontrati dai revisori li permettono di concludere che l'effetto placebo dev'essere ancora approfondito per cercare di individuare altri fattori che influenzano tale fenomeno oltre il condizionamento pavloviano e il suggerimento che sembrano non agire da soli. Vedono anche il bisogno di fare degli studi individuali anziché di gruppo, oltre a cercare di non utilizzare solo il dolore acuto sperimentale ma di espandere le ricerche per il trattamento del dolore cronico (Klosterhalfen & Enck, 2008).

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

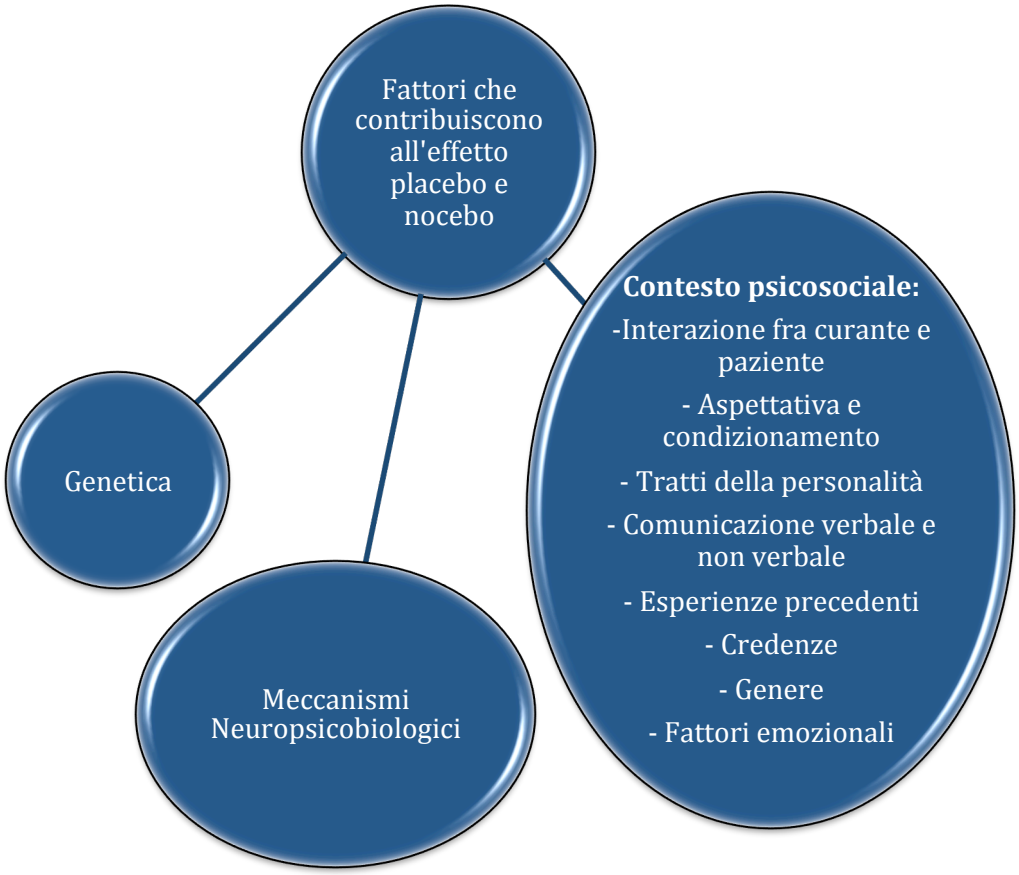
Questa revisione della letteratura riporta una panoramica sugli aspetti neurochimici e farmacologici sottostanti al fenomeno dell'effetto placebo e su come gli studi di neuroimaging permettano di visualizzare come i fattori aspettativa e condizionamento attivino la rete neurale e tale attivazione realizzi 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.
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. Nei trials però, se l'obiettivo è valutare un nuovo trattamento, non è importante misurare questi fattori separatamente, ma se lo scopo è quello di studiare il fenomeno biologico sottostante all'effetto placebo, 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 (Pollo & Benedetti, 2009).

5. DISCUSSIONE

5.1. Introduzione

L'obiettivo di questo lavoro di tesi consiste nel rispondere alle domande sull'efficacia dell'effetto placebo e nocebo nella gestione del dolore cronico e acuto e nell'indagare, tramite una revisione della letteratura, quali siano i fattori coinvolti in tali effetti e quali le loro implicazioni nella pratica clinica fisioterapica.
Analizzando i dati riportati dagli studi selezionati per elaborare questo lavoro e sulla base delle evidenze presenti in letteratura, è stato possibile reperire molte informazioni in merito. Verranno riportati in questo capitolo i risultati e l'analisi estrapolati dagli articoli analizzati.

Fattori coinvolti nell'effetto placebo analgesico e nell'effetto nocebo:



5.2 I Meccanismi Neuropsicobiologici:

5.2.1 Il dolore e l'analgesia placebo

Il dolore, oggetto di questo lavoro, è un'esperienza sensoriale molto complessa. La percezione del dolore a livello del nostro sistema nervoso coinvolge aree e vie sia sensitive che cognitive. Tra queste ultime la Corteccia Prefrontale, l'amigdala, area responsabile delle nostre emozioni e le aree deputate alle funzioni esecutive. Si tratta di una vasta rete ascendente e discendente regolata da connessioni sinaptiche e da neurotrasmettitori che ne garantiscono il funzionamento. I principali neurotrasmettitori che regolano la sensibilità dolorifica sono: la serotonina, la dopamina, la noradrenalina, la neurochinina, le ossitocine, il sistema degli oppioidi e le colecistochinine, loro antagoniste e dunque facilitatrici della propagazione del dolore. (Bernini, 2013)
L'azione dei meccanismi neurobiologici responsabili dell'effetto placebo analgesico è riportata da Klosterhalfen & Enck (2008) e Pollo & Benedetti (2009), che fanno riferimento alle reti corticali come la Corteccia Prefrontale, l'area Motoria Supplementare e strutture sottocorticali come la Amigdala, il Talamo e la Sostanza Grigia Periacqueduttale come strutture coinvolte. Inoltre riportano come contribuenti a tale effetto i neurotrasmettitori sopracitati.
Anche Pollo & Benedetti (2009), Bishop et al (2015) e Colloca & Grillon (2014) in particolar modo riportano i sistemi degli oppioidi endogeni come modulatori del dolore e come prova della loro partecipazione nel processo, riferiscono che tramite la somministrazione del Naloxone, che ha un'azione antagonista sulla morfina, è possibile bloccare l'azione degli oppioidi e di conseguenza l'effetto placebo analgesico, quando viene assunto dal paziente affetto da dolore acuto in un contesto sperimentale. Questo meccanismo può essere verificato empiricamente tramite gli studi di neuroimaging che rilevano l'attivazione dei diversi circuiti neurali implicati in tali fenomeni contribuendo in modo fondamentale alla loro conoscenza e comprensione.

5.2.2 Il sistema degli oppioidi endogeni:

Gli autori Carlino, Frisaldi e Benedetti, (2014), oltre a citare gli oppioidi endogeni come mediatori dell'effetto placebo, verificano che la tipologia dei sistemi modulatori attivati, dipendono dal tipo di farmaco che era stato somministrato in precedenza. Quando un placebo è somministrato dopo un farmaco oppioide, la risposta sarà mediata dagli oppioidi endogeni, se il placebo viene dato dopo il trattamento con un FANS, la risposta sarà mediata dal sistema cannabinoide. Pollo & Benedetti, (2009) e Colloca & Grillon (2014), sulla stessa linea, descrivono il processo neurofisiologico della liberazione degli oppioidi endogeni come un momento chiave per la modulazione del dolore. Confermano inoltre che l'analgesia placebo diminuisce l'azione dei nocicettori nel midollo spinale attraverso il meccanismo discendente e che, in diversi casi di lombalgia cronica, le connessioni di alcune regioni corticali con il sistema inibitorio discendente del dolore sono imputate nella modulazione analgesica endogena (e capaci di produrre tali modifiche).
Fra tutti gli articoli scelti, solo Bishop et al., (2015) spiegano la connessione tra effetto placebo analgesico e coinvolgimento degli oppioidi endogeni nella terapia manuale, aspetto questo che riguarda direttamente i fisioterapisti e gli altri professionisti che scelgono e utilizzano la terapia manuale per trattare i loro pazienti. Lo stesso studio

evidenzia come la terapia manuale, così come altre tecniche, ottiene di ridurre il dolore perché la pressione applicata durante le manipolazioni attiva il sistema degli oppioidi endogeni e modifica l'eccitabilità dei neuroni spinali riducendo l'attività dei nocicettori. Il rilascio di queste sostanze oppioidi si avvia già cinque minuti dopo che il paziente con dolore alla schiena si è sottoposto ad una manipolazione, ad esempio della colonna vertebrale. Così, secondo il modello del condizionamento classico, il paziente oltre a beneficiare di un effetto analgesico prodotto dalla manipolazione meccanica, associa un'analgesia prodotta dall'effetto placebo indotto dall'aspettativa di sollievo.

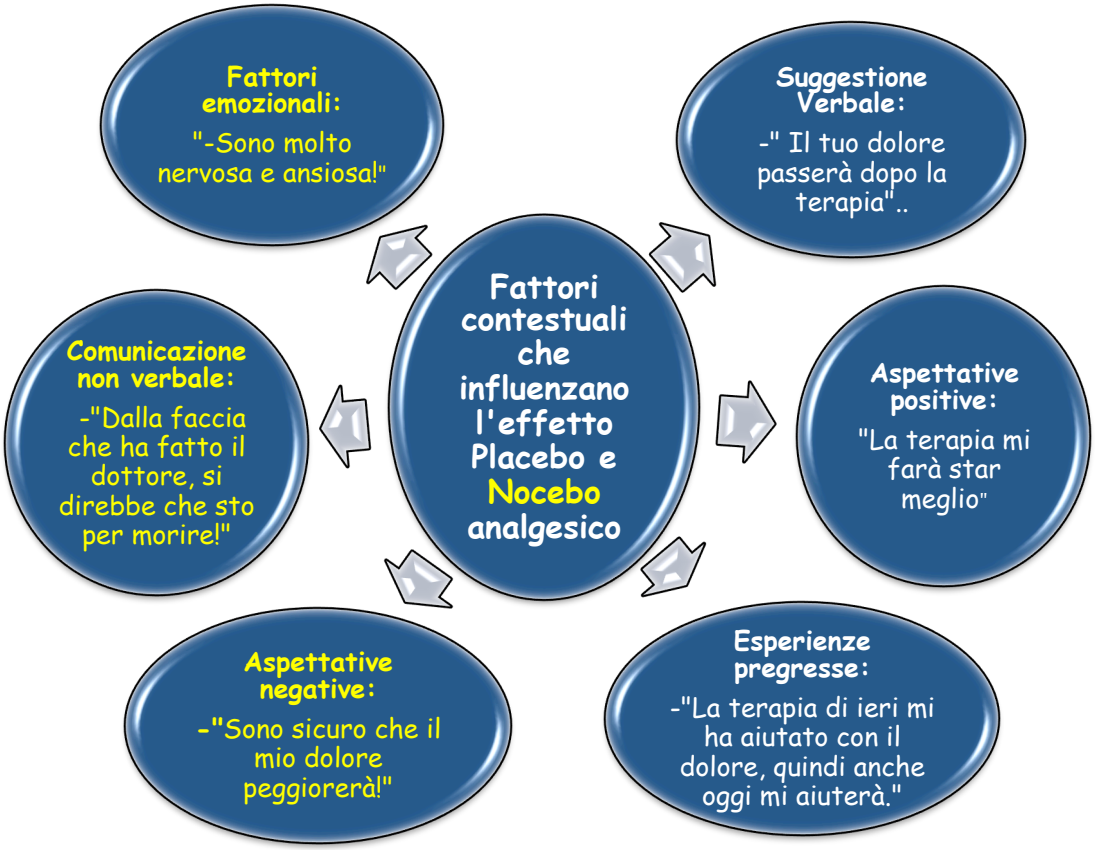
5.3. Il contesto biopsicosociale

Con il termine contesto biopsicosociale ci si riferisce a quell'insieme di aspetti interiori ed esteriori al paziente che caratterizzano il momento della cura e rivestono un significato psicologico e sociale. Ad esempio i progetti per il suo futuro del paziente così come l'ambiente in cui la cura viene erogata e il comportamento del curante. Quasi la metà degli articoli: Bishop et al.,(2015), Price et al.,(2006) e Pollo & Benedetti (2009) riportano elementi legati al contesto che possono contribuire positivamente o negativamente all'effetto placebo analgesico. Quando è in corso una terapia farmacologica a scopo antalgico ad esempio con la morfina, ad un certo punto essa può essere diminuita di dosaggio tramite miscelamento o completa sostituzione con un placebo e l'effetto della terapia non diminuisce ma continua. Ciò avviene perché, anche se il principio attivo del farmaco non è più presente, il contesto psicosociale resta: è esattamente questo che intendiamo per "effetto placebo" (Frisaldi & Benedetti, 2014).
Un contesto positivo e significativo per il paziente si costruisce attraverso molteplici attenzioni: l'essere curato in un setting ospedaliero piuttosto che a casa, in un ambiente pulito, luminoso, riscaldato alla temperatura adeguata, protetto da rumori molesti, che aderisca il più possibile alle aspettative di cura del paziente e magari rievochi in lui vissuti di sollievo e guarigione già esperiti; un' adeguata e puntuale informazione sulle competenze di chi erogherà la cura: la possibilità di essere curato da personale in cui ripone fiducia, il cui abbigliamento sia ad esempio un camice bianco piuttosto che jeans e camicia colorata (Bishop et al., 2015), (Price et al., 2006) e (Pollo & Benedetti, 2009). Tutti questi elementi possono stimolare dei meccanismi cerebrali di importante significato terapeutico e questo senz'altro aumenta la magnitudine dell'effetto placebo analgesico.

5.3.1 L'interazione fra curante e paziente:

Tra i diversi fattori che influenzano le aspettative di guarigione del paziente, l'interazione fra curante e paziente è un elemento fondamentale per generare un effetto placebo analgesico. Come riportato nei capitoli precedenti, la soddisfazione del paziente riguardo alla cura o il grado di fiducia riposto nel suo terapista amplificano la magnitudine dell'effetto placebo analgesico. Inoltre, esiste anche l'altra faccia della medaglia: quando il paziente diffida del professionista che lo cura o delle sue competenze per farlo si generano delle aspettative negative che compromettono l'efficacia della terapia (Colloca & Grillon 2014), (Vase et al., 2015), (Carlino et al.,2014) e (Price et al., 2006).
Un esempio concreto di questa affermazione è riportato nell' esperimento fatto da Hush et al., (2011) allo scopo di indagare quanto erano sodisfatti i pazienti affetti da problemi

muscoloscheletrici rispetto alla terapia fisica e i fattori correlati alla soddisfazione. È stato rilevato che i pazienti sono contenti di tale terapia e che il grado di soddisfazione è assegnato in base alle caratteristiche di professionalità, competenza ed empatia del fisioterapista, alla sua capacità di comunicare in modo efficace e di fornire informazioni riguardo alla malattia o disfunzione e strategie per autogestirsi (Hush et al., 2011).
Secondo O'Keeffe, Cullinane, Hurley, Leahy, Bunzli, P. O'Sullivan & K. O'Sullivan (2016), l'interazione positiva tra paziente e curante è grandemente relata alla soddisfazione del paziente riguardo alla cura, nonché alla riduzione del dolore e della disabilità.



(*Wager TD, Atlas LY. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):403-18, fig 1, modificato*

5.3.2 L'esperienze precedenti:

Un altro elemento che, insieme ad altri fattori personali relati al vissuto di ogni individuo, contribuisce all'effetto placebo analgesico sono le esperienze precedenti di riduzione e/o scomparsa del dolore: le esperienze positive, sommandosi, determinano un processo di apprendimento esperienziale che sfocia in un senso di fiducia verso quel tipo di terapia. (Bishop et al., 2015)
Testa & Rossettini (2016), Colloca & Grillon (2014), Price et al (2006), Klosterhalfen & Enck (2008) e Price et al (1999) confermano il fatto di che le esperienze avute in precedenza sono capaci di influenzare e mediare l'effetto placebo nel dolore perché

richiamano alla memoria esperienze di analgesia. Quello che succede è che avendo già tratto beneficio da tale terapia, nelle prossime sedute il solo fatto di pensare che si rifarà un'esperienza benefica, mette in moto tutti i processi neurobiofisiologici coinvolti nell'effetto placebo analgesico e così il dolore diminuisce perché si è imparato che questo è ciò che avviene.
Le esperienze pregresse riguardo a un intervento fisioterapico possono influire sull'outcome dei risultati proprio perché essi vengono associati a dei benefici ottenuti dalla terapia (Testa & Rossettini 2016).
In fisioterapia, l'effetto placebo analgesico che avviene con l'applicazione della Terapia Manuale, dipende da una serie di fattori contestuali, per esempio da come la terapia è impostata e da quanto paziente e fisioterapista riescono a instaurare una buona relazione. Ad ogni modo l'efficacia del trattamento dipende principalmente da se i pazienti hanno già avuto beneficio in passato con tale terapia e dall'aspettativa positiva che ne consegue e che agisce aumentando l'ampiezza dell'effetto placebo analgesico. (Bishop et al., 2015).
Lo stesso concetto vale anche per l'effetto nocebo: è bene rispettare le preferenze e le esperienze precedenti del paziente, perché esse comandano le aspettative (Hush et al., 2011). Quindi se si sa che il paziente in passato non ha tratto beneficio da una determinata terapia è meglio proporne una differente, in modo da evitare che l'effetto nocebo comprometta l'esito del trattamento.

5.3.3 Le aspettative e il meccanismo del condizionamento

Bishop et al., (2015) e Colloca & Grillon (2014) riportano l'aspettativa come il fattore cognitivo determinante per l'effetto placebo analgesico quando si tratta della riduzione del dolore e dell'effetto nocebo quando si tratta di un suo peggioramento. Riguardo a quest'ultimo, in un esperimento in cui a soggetti sani è stata applicata sulla cute una crema senza nessun principio attivo, informandoli che la crema avrebbe provocato loro del dolore; l'aspettativa di peggioramento di fatto ha creato loro dolore nell' area di applicazione della crema. Secondo Vase et al., (2015), le nostre aspettative aumentano sempre quando siamo informati o sappiamo già che assumeremo dell'analgesico, inoltre il fatto di sentirci accuditi e assistiti dal personale durante la cura rinforza l'effetto placebo aumentando la sua efficacia.
Gli autori Carlino, Frisaldi & Benedetti (2014) riferiscono che oltre al condizionamento classico, cioè quel processo di apprendimento per cui il paziente ottenendo miglioramento dall'assunzione del placebo impara ad avere l'effetto placebo (Benedetti & Frisaldi, 2015), le aspettative sono capaci di creare un contesto positivo nel trattamento contro il dolore, poiché esse producono dei cambiamenti cerebrali che attivano il sistema degli oppioidi endogeni e degli endocannabinoidi modulatori del dolore. Secondo Price et al., (2006) l'aspettativa può essere misurata indagando la soglia di dolore dei pazienti e le loro esperienze di dolore. Gli autori Klosterhalfen & Enck (2008) evidenziano che in assenza di aspettative, l'effetto placebo può venire anche annullato: ciò si vede nei pazienti affetti dal Morbo d' Alzheimer, malattia caratterizzata dalla distruzione delle cellule neuronali, i quali a causa dei loro disturbi cognitivi non sono più in grado di ricorrere alla memoria delle esperienze pregresse né, a partire da ciò, di formulare delle aspettative, positive o negative che siano.
In campo fisioterapico l'aspettativa assume un ruolo cardine per l'ottenimento dell'effetto placebo analgesico. Pazienti affetti da dolore alla schiena preferiscono trattare il loro dolore con interventi fisioterapici quali esercizi fisici e terapia manuale e il

fatto che abbiano un'aspettativa positiva riguardo a tali terapie fa si che ottengano un considerevole miglioramento, proprio perché, nei riguardi di queste tecniche, hanno un'aspettativa maggiore che rispetto ad altre (Bishop, Bialosky & Cleland , 2011).

5.3.4 La comunicazione verbale e non verbale

Secondo Klosterhalfen& Enck, (2008), le aspettative vengono frequentemente conseguite tramite meccanismi psicologici come la suggestione verbale e comunque quando il curante, in modo verbale o non verbale, richiama nel paziente delle il buone aspettative riguardo alla terapia che sta per assumere, generando un effetto placebo. Secondo Price, et al., (2006), la suggestione verbale ha anche il potere di annullare o diminuire l'effetto placebo analgesico se, ad esempio, il curante informa il paziente che il trattamento è stato sospeso, anche se in realtà la terapia è ancora in corso. Ciò rivela che i fattori psicologici come la suggestione verbale e non verbale e l'aspettativa si influenzano reciprocamente,
non hanno però la stessa efficacia se utilizzati da soli (Price, et al., 2006), è necessario che siano accompagnati da una terapia vera e propria come, per esempio, la terapia manuale (Testa & Rossettini, 2016).
Riguardo all'effetto nocebo, Testa & Rossettini (2016), Colloca & Grillon (2014) e Carlino, et al.,(2014) e anche dati recenti rilevati da Blasini, Corsi, Klinger & Colloca, (2017) , riferiscono che le terapie che non hanno portato alcun beneficio, ovvero le terapie fallimentari potrebbero provocare effetto nocebo e suggeriscono che per evitare che ciò avvenga è consigliato utilizzare una comunicazione adeguata con il pazienti riguardo la sua malattia/problematica o la prognosi, evitare i contesti negativi e principalmente considerare la storia pregressa di terapie fallimentari evitando cosi l'effetto nocebo.
Un trattamento efficace dipende da una buona relazione tra paziente e curante e una comunicazione adeguata è un elemento fondamentale perché tale relazione sussista (Testa & Rossettini, 2016). Secondo Parsons et al., (2007), i fisioterapisti passano circa il doppio del tempo a parlare con il loro paziente che a trattarlo "hands on". Nella comunicazione verbale è importante evitare frasi che possono causare ansia, preferire domande aperte, e dire al paziente parole che lo incoraggino e lo sostengano (Testa & Rossettini, 2016).
Secondo Pfingsten et al., (2001), rispetto all'effetto nocebo, se, per esempio, durante un test di flessione della gamba a dei pazienti affetti di dolore cronico alla schiena, si trasmettono informazioni negative queste potrebbero portare ad un aumento del dolore (Testa & Rossettini, 2016).
La comunicazione non verbale è altrettanto importante nella comunicazione e si sa che tramite le espressioni del viso si influenza la percezione e l'elaborazione del dolore. (Benedetti, 2013). E' intuitivo quanto peso la comunicazione non verbale possa avere nella pratica clinica fisioterapica dal momento che durante la maggior parte delle terapie fisioterapisti e pazienti sono a contatto fisico diretto. Il contatto visivo, il sorriso, le espressioni di sostegno e incoraggiamento anche ammiccate fanno sì che il paziente riconosca l'intenzione del fisioterapista di offrire una buona terapia e che, a livello centrale, si mettano in moto tutti i meccanismi neurochimici (O'Keeffe et al., 2015) già citati. I fisioterapisti possiedono la capacità di leggere/interpretare le espressioni non verbali durante la seduta e ciò rappresenta un aspetto basale all'esito positivo del trattamento (Oliveira et al., 2012).

5.3.5 Le credenze

Riguardo alla Terapia Manuale, un articolo recente riferisce il contesto psicosociale che sta attorno alla clinica come fattore importante per inibire il dolore. Il modo di comunicare del terapista insieme alle credenze, alle convinzioni e alle aspettative del pz riguardo alla terapia stessa, possono determinare l'efficacia positiva dell'effetto placebo analgesico, può avvenire il contrario se le aspettative riguardo al trattamento sono basse (Benedetti, 2013). Una seduta di Terapia Manuale ha risultati ottimali quando il paziente ha delle aspettative di miglioramento riguardo alla terapia (Bialosky, Bishop, Penza, 2017) . I terapisti manuali che hanno approfondito i loro studi e cercato di migliorare la pratica tecnica durante la loro carriera non devono pensare che le terapie funzionino solo tramite l'effetto placebo, perché l'efficacia della terapia manuale nella gestione del dolore è tanto efficace quanto le altre terapie e anche perché l'effetto placebo non è l'unico elemento coinvolto nell'analgesia. Quello che avviene è che i diversi meccanismi che innescano l'effetto placebo sono attivati dall' aspettativa del paziente di avere sollievo dal dolore tramite un trattamento realizzato da un professionista qualificato. Per ciò i fisioterapisti devono continuare a perfezionare le loro tecniche al fine di offrire un trattamento di eccellenza, con la consapevolezza che i risultati analgesici non provengono puramente dalla terapia manuale da essi applicata ma che in tali risultati sono implicati anche fattori legati al contesto come l'esperienza del terapista, le capacità comunicative e l'alleanza terapeutica che si instaura fra paziente e fisioterapista. (Bialosky et al., 2017)

5.3.6 Il genere

Come comprovato da Colloca, Pine, Ernst, Miller, Grillon (2016), l'effetto placebo può cambiare a dipendenza del genere del paziente, le aspettative riguardo il trattamento cambiano a dipendenza che si tratti di pazienti uomini o donne. Per esempio nei soggetti maschi i predittori dell'effetto placebo sono la terapia e gli outcomes del trattamento, per i soggetti femminili sono piuttosto l'organizzazione e la comunicazione.
Colloca et al. (2016) hanno svolto un trial randomizzato, nel quale si presupponeva che le donne siano più suscettibili all'effetto placebo, lo scopo dello studio era di comprendere i meccanismi coinvolti, utilizzando l'azione alcuni degli ormoni che regolano il comportamento umano, nel caso specifico ossitocina e vasopressina. Ambedue gli ormoni sono coinvolti in diversi meccanismi del nostro corpo e una delle loro azioni più importanti riguarda la regolazione, tramite il sistema nervoso centrale, dell'ansietà, delle emozioni e del funzionamento della memoria. Riguardo all'efficacia dell'effetto placebo analgesico, questo studio ha dimostrato che anche il gruppo che non ha assunto nessun placebo beneficia dell'analgesia grazie alle aspettative di sollievo indotte dalle suggestioni verbali. Lo studio ha dimostrato inoltre il ruolo della vasopressina nel fenomeno placebo, suggerendone l'utilizzo come medicamento per il dolore (analgesico) anche se agisce per mezzo dell'effetto placebo. Da ultimo, riguardo al fattore genere, si rileva che esso influisce sull'effetto placebo e, poiché le analisi rivelano che l'effetto placebo della vasopressina, che tra l'altro ha superato quelli degli altri ormoni, ha agito maggiormente nelle donne rispetto agli uomini, se ne conclude che le donne rispondono di più (Colloca et al. 2016).

Vase et al.,(2015) però, hanno realizzato una meta analisi con l'obiettivo di rilevare i predittori dell'effetto placebo e, tra gli elementi che lo possono influenzare, il fattore genere non è stato statisticamente significativo.

5.3.7 I fattori emozionali

Il dolore ha una componente sensoriale e anche una forte componente emozionale. Lo stimolo del dolore, nel suo percorso verso l'area somatosensoriale, attraversa strutture deputate alle emozioni: l'amigdala, responsabile per la valutazione della rilevanza delle emozioni basata sui ricordi; l'insula coinvolta negli stati di empatia e compassione; la Corteccia cingolata anteriore coinvolta negli aspetti affettivi e motivazionali (Marchetini, 2016). In questa revisione, la connessione tra l'effetto placebo analgesico e i fattori affettivi vengono riportati Carlino et al., (2014), Klosterhalfen & Enck (2008) e Colloca & Grillon (2014). Lo stato emozionale del paziente attiva meccanismi psicologici che riconducono a dei ricordi di analgesia. Carlino et al (2014) specialmente citano un esperimento in cui delle donne sposate che avevano una buona relazione con i mariti, riferivano la diminuzione del dolore quando i mariti tenevano loro mano durante la stimolazione del dolore, rispetto a quando venivano tenute per mano da una persona sconosciuta.

5.3.8 I tratti della personalità

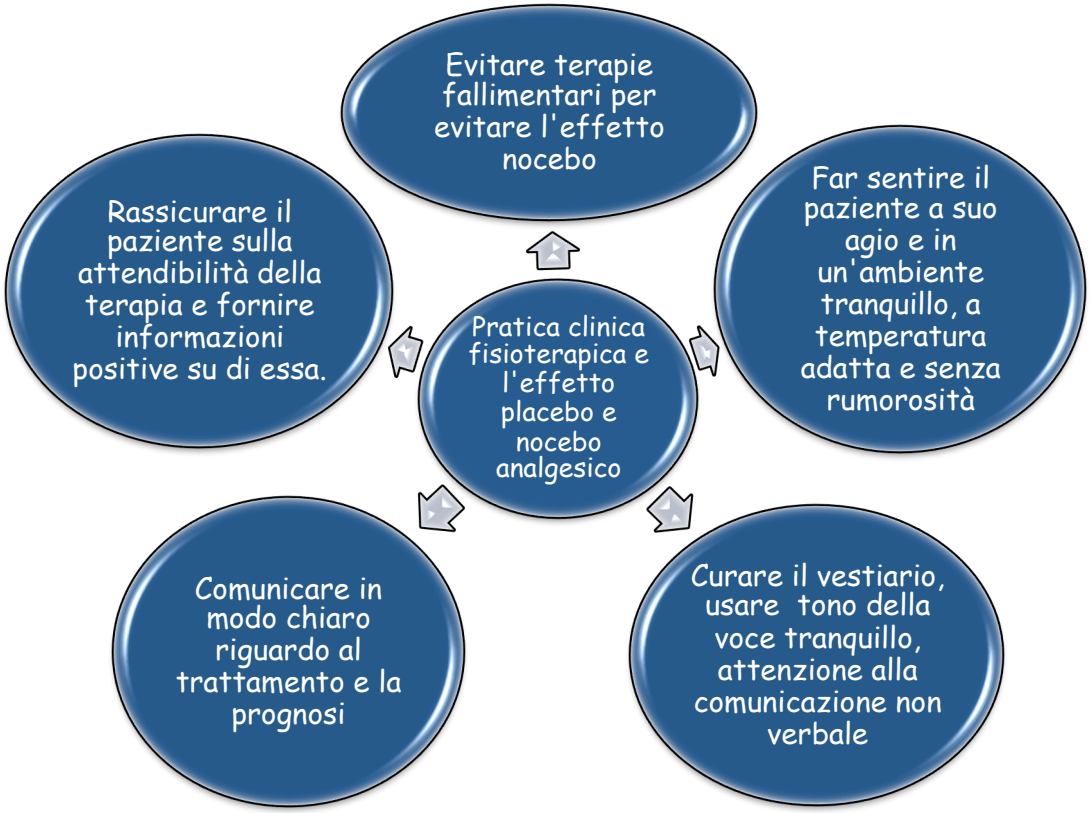
I tratti della personalità come la resilienza, l'altruismo, la ricerca di divertimento, la ricompensa e la reattività facilitano l'effetto placebo e nocebo, sono predittivi dell'effetto placebo analgesico e attivano il sistema degli oppioidi endogeni, suggerendo un legame tra il comportamento dell'individuo e il rilascio degli oppioidi endogeni. Blasini et al.,(2017) nella loro attuale review riportano dei dati sui tratti della personalità: attitudini all'ipocondria, alla catastrofizzazione del dolore, alla depressione e all'ansia possono produrre dell'effetto nocebo legato alla costante aspettativa di peggioramento vissuta da questi individui (Testa & Rossettini, 2016) e (Colloca & Grillon, 2014).

5.4 La genetica

Testa & Rossettini (2016) e Colloca & Grillon (2014) hanno individuato gli aspetti genetici come predittori dell'effetto placebo analgesico e riferiscono che tale fattore può veramente facilitare tale effetto. Riferiscono che è rilevante sapere che un gruppo appartenente ad un gene risponde meglio di un altro all'effetto placebo perché ciò rende possibile un trattamento personalizzato, ma segnalano anche che l'attendibilità predittiva del fattore genetico necessita di essere maggiormente indagata in ulteriori ricerche.
Blasini et al.,(2017) nella loro review più recente sull'argomento effetto nocebo, riferiscono che i dati genetici permettono ai medici di individuare degli individui che tendono maggiormente ad avere risultati negativi dovuti all'effetto nocebo e danno ai medici l'opportunità di mettere in campo strategie di personalizzazione del trattamento per prevenire nel paziente ogni possibile aspettativa negativa che comprometterebbe l'outcome della terapia.

5.5 L'effetto placebo nella fisioterapia

Dimostrare concretamente l'effetto placebo in fisioterapia tramite gli RCT non è affatto facile visto che gran parte dei trattamenti fisioterapici si basa sulla manipolazione corporea o sull'applicazione di terapie fisiche ed è impensabile creare una terapia placebo simile. Se proviamo a immaginare come sarebbe per esempio una terapia manuale placebo, ci rendiamo subito conto che non sarebbe possibile: dovrebbe esserci un gruppo controllo, ovvero senza trattamento (Benedetti, 2014). Per fare un' esperimento con la TENS per esempio, per beneficiare dell'effetto analgesico il paziente dovrebbe sentire un formicolio, e una sensazione placebo (falsa) di formicolio non è uguale a quella vera. Per questo gli esperimenti fatti finora sono stati ritenuti inefficaci: il paziente, non sentendo il formicolio, non si convince che sta subendo il trattamento (Benedetti, 2014).
Negli studi realizzati con la TENS placebo, come quello di Deyo et al. (1990) sui pazienti con dolore cronico e acuto alla schiena, si è avuta effettivamente una riduzione importante del dolore, fino al 42%, nel gruppo placebo rispetto al gruppo sperimentale (Benedetti, 2014).
Un fatto interessante sul l'effetto placebo analgesico utilizzando la TENS è emerso in uno studio realizzato più recentemente per valutare l'efficacia della TENS nel ridurre il dolore e l'iperalgesia in pazienti che si erano sottoposti ad una artroplastica totale del ginocchio. In questo caso c'erano il gruppo TENS placebo e il gruppo trattato veramente con la TENS. E' risultato non esserci alcuna differenza tra gli effetti analgesici nel gruppo TENS e nel gruppo TENS placebo. Gli autori appunto suggeriscono che l'analgesia provata dai pazienti con la TENS placebo è di fatto l'effetto placebo analgesico (Rakel, Zimmerman, Geasland, Embree, Clark, Noiseux, Callanghan, Herr, Walsh & Sluka, 2014).



(Wager TD, Atlas LY. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):403-18, fig 1, modificato

Dinanzi all'evidenza che l'effetto placebo è reale e che per ogni terapia esiste una componente placebo che genera un effetto placebo (Benedetti, 2014), risalta l'importanza di essere a conoscenza dei diversi fattori che influenzano tale effetto e principalmente di quelli legati al contesto biopsicosociale (Bishop et al, 2015), allo scopo di utilizzarli nella pratica clinica fisioterapica per potenziare ogni effetto placebo ed evitare ogni effetto nocebo (Testa & Rossettini, 2016). Seguendo gli spunti nella figura soprastante, è imprescindibile un buon rapporto e una buona comunicazione con il paziente che permette l'acquisizione di dati fondamentali della sua storia come le sue preferenze ed esperienze precedenti (Benedetti, 2013).
Avere chiarezza riguardo alla terapia che sta per fare serve al paziente ad anticipare processi psiconeurochimici efficaci nella modulazione del dolore. E' quindi molto importante che il fisioterapista investa del tempo per informare il paziente su cosa è e in che cosa consiste la terapia e sul grado di soddisfazione riferito da altri pazienti, evidenziando così l'efficacia dell'intervento e per illustrare al paziente le sensazioni che potrebbe avere. Inoltre come già detto l'ambiente di cura pulito ed accogliente contribuirà a far sentire il paziente a suo agio e favorirà l'amplificarsi dei risultati positivi del trattamento (Testa & Rossettini, 2016) e (Hush et al., 2011).

5.6 Gli aspetti etici dell'effetto placebo e nocebo

Esistono molte controversie riguardo alle questioni etiche concernenti l'effetto placebo e nocebo. I difensori ricorrono all'etica utilitarista e sostengono che l'uso del placebo può essere utile alle ricerche poiché dà la possibilità ai ricercatori di ottenere più conoscenze sull'efficacia dei farmaci con beneficio futuro per tutta una popolazione, mentre gli oppositori sono piuttosto dell'avviso di proteggere i diritti del singolo individuo anziché tutta una società (Benedetti, 2012). Una risoluzione a questi problemi sarebbe il consenso informato, tramite cui il paziente accetta di propria volontà di partecipare ad un studio clinico e viene informato per iscritto nel dettaglio sul come si svolgerà l'esperimento e tutto viene documentato. Gli oppositori obiettano che i consensi informati possono non essere cosi affidabili: il documento potrebbe essere di difficile comprensione, il paziente potrebbe non comprendere appieno i possibili rischi cui va incontro a causa di un deficit cognitivo o potrebbe aderire solo per simpatia o per gratificare gli sperimentatori (Benedetti & Frisaldi, 2015).

Dal punto metodologico la questione si complica ulteriormente sui problemi inerenti l'interpretazione dei risultati, come nel caso del paragone tra la vecchia e la nuova terapia. Se la nuova è più efficace della vecchia non ci sono problemi, ma se non lo è non si può interpretare tale risultato, per poterlo fare sarebbe necessario un gruppo placebo (Benedetti, 2012). Lo stesso problema etico esiste anche nelle chirurgie placebo fatte per comprendere l'efficacia di alcuni metodi chirurgici. La perplessità da parte del comitato etico emerge perché, anche se non è realizzata una vera riparazione della struttura corporea tramite la chirurgia, il taglio con il bisturi o il trapano e l' anestesia consistono già di per sé in un rischio per il paziente (Benedetti, 2012).

L'argomento dell'uso del placebo nella pratica clinica è assai discusso e tutt'ora irrisolto (e fino ai giorni d'oggi non si sono risolte le problematiche che girano in torno). Quello che si sa è che non è assolutamente etico ingannare il pz, dicendogli per esempio che gli verrà somministrato un potente antidolorifico quando in realtà si tratta di un placebo

e ciò non è giustificato neanche se l'intenzione è quella di evitare la dipendenza da un medicamento, dalla morfina ad esempio. In alcuni casi l'uso del placebo può essere giustificato se il paziente assume dei farmaci tossici e il trattamento in questo caso è alterato tramite la somministrazione alternata di farmaco e placebo in modo da attivare i meccanismi di condizionamento e, nel caso del dolore, il sistema degli oppioidi endogeni che determinano nel paziente l'effetto placebo analgesico (Benedetti, 2012). Dinnanzi a tutti i problemi etici connessi al placebo, la conclusione è che l'utilizzo del placebo non è necessario perché in realtà si è visto che quando la terapia viene data di nascosto, anche se si tratta di un principio attivo, perde parte del suo effetto. Al contrario se al paziente viene detta tutta la verità riguardo il placebo, con la giusta attenzione alla suggestione verbale e al contesto, i risultati sono migliori perché le aspettative del paziente riguardo alla terapia aumentano (Benedetti, 2012).
Sull'effetto nocebo si è indagato poco a livello di studi sperimentali, perché per indurre tale effetto bisognerebbe inevitabilmente suggerire/provocare il peggioramento del dolore nel paziente e questo non è eticamente non sarebbe accettabile e potrebbe provocare ansia e di conseguenza ulteriore iperalgesia (Carlino et al., 2014), (Price et al., 2006).

Si è visto in precedenza che i fisioterapisti nella loro pratica professionale possono avvalersi di tutti gli elementi che potenziano l'effetto placebo analgesico, se li conoscono e li hanno ben compresi. Nell'intento di creare un effetto placebo quello a cui bisogna fare attenzione è a non fornire informazioni non vere riguardo alla terapia, alla prognosi e alla reale situazione clinica del paziente. Sarebbe inutile e disumano e non è etico indurre o potenziare aspettative di miglioramento/guarigione in situazioni in cui non avverranno come nel caso di pazienti affetti da malattie degenerative o letali (Benedetti, 2012).
Per tutto quanto detto è fondamentale conoscere e rispettare il Codice deontologico dei fisioterapisti, specialmente ai paragrafi 2.2 e 2.3 [5] nei quali si fa riferimento ai princìpi di trattamento che devono essere rispettati al fine di mantenere un rapporto di responsabilità e fiducia con il paziente e che si possono riassumere nel dire sempre la verità al paziente e dare informazioni supportate dalle Evidence Based.

---

[5] **Paragrafo 2.2** " *I fisioterapisti devono riacquistare o conservare la salute quale importante elemento di qualità di vita; impedire o ridurre un peggioramento dello stato di salute a contenere i danni; a mantenere o a stimolare l'autonomia nelle funzioni." ; "I fisioterapisti devono assistere, consigliare tutti i pazienti con la stessa cura, scelgono la terapia ottimale per raggiungere gli obiettivi del trattamento. La stessa terapia deve essere efficiente, efficace e non eccessivamente costosa, e i locali di trattamento devono essere igienici, adeguati al paziente e alla terapia" ."* «Codice deontologico dell'Associazione Svizzera di Fisioterapia (2016)
Paragrafo 2.3: "*I fisioterapisti rispettano il paziente, la sua personalità, la sua autonomia e la sua dignità. Informano in modo comprensibile il paziente e, se necessario e con il suo consenso, anche i familiari, sul suo stato di salute e sulle misure terapeutiche da adottare. Con il loro comportamento essi si impegnano a rafforzare la fiducia del paziente e dell'opinione pubblica verso le professioni del ramo. I fisioterapisti si impegnano ad agire in modo corretto e onesto nei confronti delle persone che lavorano in campo sanitario, dei partner contrattuali e dei colleghi. Essi evitano di comportarsi in modo da ferire ingiustificatamente l'onore personale o professionale di un collega. Essi esprimono commenti imparziali e oggettivi su trattamenti effettuati da colleghi."* «Codice deontologico dell'Associazione Svizzera di Fisioterapia (2016)

6. Limiti della tesi

I limiti di questo lavoro consistono nel fatto che viene controllato da un solo revisore e quindi non si tratta di una revisione sistematica e che sono stati esclusi a priori tutti i testi che non fossero di lingua inglese o italiana, perché non sarei stata in grado di trattarli in prima persona.

7. CONCLUSIONI

In virtù dei documenti scientifici osservati e analizzati nella discussione di questo lavoro, si può affermare l'efficacia dell'effetto placebo nella gestione del dolore cronico e acuto, essendo quest'ultimo in situazioni esperimentali com'è stato affrontato negli RCT. La conoscenza approfondita della fisiologia del dolore e della neurobiologia del placebo, benché 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 possono modificare e modulare il cervello umano, di modo tale che la mente può attraverso questi fattori, trasformare in reale un placebo che è una sostanza inerte e inutilizzare o diminuire l'effetto di un farmaco vero.

Per quanto concerne il punto di vista etico, prima della Seconda Guerra Mondiale l'autonomia del paziente e il suo diritto di decidere riguardo alla sua salute venivano poco considerati. Dopo tale periodo, con la nascita del Codice di Nuremberg si è iniziato a considerare i valori etici e umani. Sulla somministrazione del placebo negli studi, da un lato ci sono i difensori che sostengono tramite l'etica utilitarista che l'uso del placebo nella ricerca può ingrandire le conoscenze dei farmaci beneficiando così tutta una popolazione; d'altro canto, gli oppositori del placebo ritengono che non è etico la somministrazione di un placebo a un paziente se esiste il rischio di compromettere la sua salute. Tuttavia, esistono situazioni di cui la somministrazione del placebo è giustificata, come quando il paziente sta assumendo dei farmaci con dei principi attivi tossici, e in questo caso il placebo potrebbe servire ad aiutare a ridurre le dosi con la somministrazione alternata di principio attivo e placebo. Quindi, non è affatto etico ingannare il paziente facendoli credere che sta assumendo un principio attivo, se in realtà si tratta di un placebo, salvo negli esperimenti in cui l'individuo è reso consapevole tramite il consenso informato. Inoltre, per evitare ulteriori problemi etici negli esperimenti per lo studio dell'effetto placebo, l'uso del placebo non è fondamentale giacché si è verificato che per ottenere tale l'effetto non bisogna necessariamente della somministrazione del placebo in sé, ma lo si può ottenere aumentando le aspettative positive dell'individuo tramite le suggestioni di miglioramento e benessere.

Rispetto alla pratica clinica, avere una comprensione più ampia sull'argomento dell'effetto placebo e nocebo consiste un'importanza essenziale, poiché fornisce ai fisioterapisti e a tutto il corpo sanitario degli istrumenti preziosi per gestire meglio le terapie, in particolare modo la gestione del dolore, argomento principale di questo lavoro di tesi; strumenti essi che possono essere utilizzati sempre e ovunque in favore del miglioramento del paziente, non solo per potenziare l'effetto placebo per quanto riguarda le terapie farmacologiche e no, come per evitare l'effetto nocebo. Specialmente per quanto riguarda la pratica clinica fisioterapica, siccome naturalmente la Fisioterapia utilizza metodi alternativi per trattare ogni patologia o disfunzione, la conoscenza sull'effetto placebo permette di rinforzare la terapia e quindi rassicurare i pazienti, fornire delle informazioni positive sul trattamento, evitare l'utilizzo di terapie pregresse fallimentari, comunicare di modo chiaro con il paziente e farlo sentire a suo agio in un ambiente tranquillo e adatto, tutti questi elementi possono creare in lui delle aspettative positive e generare un potente effetto placebo capace di aumentare di modo significativo l'efficacia dei trattamenti.

8. RINGRAZIAMENTI

La realizzazione di questo lavoro di tesi è stato possibile grazie all'appoggio e sostegno di persone che hanno condiviso insieme a me un sogno che da tanto tempo volevo realizzare, persone che mi hanno sostenuta e messa in una situazione di poter avanzare e crescere sotto diversi aspetti.
In primo luogo vorrei ringraziare Dio che con tutto il Suo amore mi ha reso capace di salire ogni gradino di questo percorso con salute e fiducia nei miei propri mezzi.
In modo speciale , vorrei ringraziare il mio docente e direttore di tesi, Luca Scascighini, che con la sua vasta esperienza nell'ambito della ricerca e pratica clinica fisioterapica mi ha dato tutto il sostegno pedagogico di cui ho avuto bisogno e si è sempre dimostrato disponibile a chiarire ogni dubbio e a indirizzarmi verso la strada giusta con i suoi preziosi consigli. Vorrei ringraziare tutti i miei docenti della SUPSI che durante tutti questi anni di studio mi hanno trasmesso la loro conoscenza e passione per la Fisioterapia.

Alla mia famiglia brasiliana:
Ringrazio immensamente i miei genitori Boanerges e Ana Maria, i miei primissimi maestri di vita, per i valori che mi hanno trasmesso, per il sostegno morale e l'amore sempre incondizionato.
Ringrazio i miei fratelli Wagner e Lindomar, pilastri importanti della mia vita che mi hanno insegnato a non mollare mai; un grazie di cuore in particolare a Lindomar che nonostante le migliaia di kilometri che ci separano si è fatto presente e ha costituito per me un sostegno emozionale imprescindibile. Ringrazio le mie cognate Cida e Rubia, e i miei nipoti Rafael, Vinicius, Rafaella, Jordana, Anna Clara e Giovanna.
Ringrazio te nonna Maria, anche se ora vegli per me da lassù. Grazie anche a tutti gli zii e cugini.

Alla mia famiglia svizzera:
Ringrazio la mia suocera e amica Wally per avermi sempre motivata.
Ringrazio il mio caro suocero Giancarlo (in Memorian +), che prima di partire ha potuto accompagnarmi almeno per la prima metà di questo mio percorso, tante volte abbiamo festeggiato le mie promozioni. Grazie delle risate, Gianca!
Ringrazio di cuore mio cugino Stefano, che solo con le parole non potrei mai ringraziarlo abbastanza per il sostegno, quindi, grazie di tutto *Ste*! Grazie Sophie e Aisha per la vostra tenerezza, sorriso e affetto!
Ringrazio anche la mia Cherie Marie, la figlia a quattro zampe che anche senza dire una parola mi ha fatto compagnia nei giorni più duri di studio.

Ai miei amici:
Ringrazio i miei carissimi amici che durante questi anni accademici mi hanno dimostrato ogni uno a loro modo il vero valore dell'amicizia, grazie Silvana (tutor di stage che mi ha sostenuta e aiutata), Olly (Oliviero), Alline, Angela, Patricia, Nadia, Luciana, Isabella, Melanie, Alice Cloe, Alexandrus e Valentina.

…e in speciale:
Ringrazio mio marito Massimiliano per aver creduto in me sin dall'inizio quando tutto sembrava essere impossibile, per avermi spronata, incoraggiata, sostenuta e insegnato a scoprire e superare i miei limiti, per aver dato il massimo di sé stesso per aiutarmi e

starmi vicina nei momenti belli e difficili, per aver vissuto con me ogni riga scritta e per aver sognato con me questo sogno, che senza di tè *ciccio*, non si sarebbe mai avverato. Grazie di tutto il cuore!

9. BIBLIOGRAFIA

Amancio M., Benedetti F. (1999), *Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems,* in “The Journal of Neuroscience”.

Beaglehole R., Bonita R., Kjellström (1993), *Epidemiologia di Base*, in “Organizzazione Mondiale della Sanità”.

Benedetti F. (2012), *L’effetto Placebo: Breve Viaggio tra Mente e Corpo.* Carocci.

Benedetti F. (2013), *Placebo and the New Physiology of the Doctor -Patient Relationship,* in “American Physiological Society”.

Benedetti F. (2015), *Effetto Placebo e Nocebo.* Giovanni Fioriti Editore.

Benedetti F., Amanzio M. (1997), *The Neurobiology Of Placebo Analgesia: From Endogenous Opioids To Cholecystokinin,* in “ Progress in Neurobiology”.

Benedetti F., Mayberg H. S., Wager T. D., Stohler C. S., Zubieta J. K. (2005), *Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect,* in “The Journal of Neuroscience”.

Bernini E. , (2013), *Effetto Placebo. Cos’è, cosa dice la scienza oggi, cosa dice la scienza oggi, cosa dice la scienza di domani.* Area 51 Publishing.

Bialosky J. E., Bishop M. D., Penza C. W (2017), *Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf’s Clothing?* in “ Journal Of orthopaedic e Sports Physical therapy”.

Bialosky J. E., Bishop M. D., Price D. D., Robinson M. E., George S. Z. (2008), *The Mechanisms of Manual Therapy in the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model,* Elsevier.

Bialosky J.E., Bishop M.D., Penza C.W. (2017), *Placebo Mechanisms of Manual Therapy: A Sheep in Wolf’s Clothing?* in “Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy”.

Bishop M. D., Bialosky J. E., Cleland J. A. (2011), *Patient Expectations of Benefit From Common Interventions for Low Back Pain and Effects on Outcome: Secondary Analysis of a Clinical Trial of Manual Therapy Interventions,* in “Journal of Manual and Manipulative Therapy”.

Bishop M. D., Torres-Cueco R., Gay C. W., Girbés E.L., Beneciuk J.M., Bialosky J.E. (2015), *Effect Can Manual Therapy Have on a Patient’s Pain Experience?,* in “Future Medicine Ltd”.

Bishop M. D., Torres-Cueco R., Gay C. W., Girbés E.L., Beneciuk J.M., Bialosky J.E. (2015), *What effect can manual therapy have on a patient's pain experience,* in "Future Medicine Ltd".
Blasini M., Corsi N., Klinger R., Colloca L. (2017), *Nocebo and Pain: an Review of the Psychoneurobiological Mechanisms,* in "Pain Reports".

Bodnar R.J. (2004), *Endogenous Opioids and Feeding Behavior: a 30 Years Historical Perspective,* Elsevier.

Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. (2005), *Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment,* in "European Journal of Pain".

Carlino E., Frisaldi E., Benedetti F. (2014), *Pain and the context, in "*Nature Reviews".

Colloca L., Grillon C. (2014), *Understanding Placebo and Nocebo Responses for Pain Management,* in "National Institutes Of Health".

Colloca L., Grillon C. (2014), *Understanding placebo and nocebo responses for pain management,* in "National Institutes Of Health".

Colloca L., Pine D. S., Ernst M., Miller F.G., Grillon C. (2016), *Vasopressin Boosts Placebo Analgesic Effects in Women: A Randomized Trial,* in "Society of Biological Psychiatry", Published by Elservier.

Comolli G.M. (2015), *Manuale di Bioetica Per Tutti.*

D'Apolito G., Amaricci A. (2011), "*Teorie dell'Apprendimento",* ENDO – FAP Sede Nazionale, a cura di CSP (Centro studi e progettazione).

Deyo R. A., Walsh N. E., Martin D. C., Schoenfeld L. S., Ramamurthy S. (1990), "*Tens and Exercise for Chronic Low Back Pain"* in "The New England Journal of Medicine".

Di Blasi Z., Harkeness E., Ernst E., Georgiou A., Kleijnen J. (2001), *Influences od Context Effects on Health Outcomes: a Systematic Review,* "in The Lancet Vol. 357"

Dizionario Latino Olivetti, latino- - italiano, http://www.dizionario-latino.com/dizionario-latino-italiano.php

Eippert F., Bingel U., Schoell Eszter D., Yacubian J., Klinger R., Lorenz J., Büchel C. (2009), *Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia,* Elsevier.

Figure 1 and 2: Tracey I. (2010), *Getting the Pain you Expect: Mechanisms of Placebo, Nocebo and Reappraisal Effect in Humans,* in "Nature Medicine".

Figure 3: Cella di Peltier - http://www.webalice.it/tittopower/page22.html.

Finniss D. G., Kaptchuk T., Miller F., Benedetti F. (2010), *Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances,* in "Lancet".

Frisaldi E., Giudetti L., Pampallona A., Benedetti F. (2014), *Psicologia, Neurobiologia, Etica Dell'effetto Placebo e Della Relazione Medico-Paziente,* in "Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione".

Goussard C. (2007), *Éthique dans les essais cliniques, Principles fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'étique,* in "Medicine Sciences".

Gryll S.L. Steven, Katahn M. (1978), *Situational Factors Contributing to the Placebo Effect,* in "Springer-Verlag".

Hall K.T., Loscalzo J., Kaptchuk T.J. (2015), *Genetics and the Placebo Effect: the Placebome,* in "Trends Mol Med".

Hush J.M., Cameron K., Mackey M. (2011), *Patient Satisfaction With Musculoskeletal Physical Therapy Care: A Systematic Review,* in "PT Journal".

IASP International Association for the Study of Pain (2017), http://www.iasp-pain.org/Taxonomy.

Judith A., Turner, Richard A., Deyo, Loeser J. D. (1994), *The Importance of Placebo Effects in Pain treatment and Research,* in JAMA.

Kienle G. S., Kiene H. (1997), *The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?*, in " J Clin Epidemiol, Elservier Science Inc".

Klosterhalfen S., Enck P. (2008), *Neurophysiology and Psychobiology of the Placebo Response,* in Wolters Kluwer Health.

Lewis M., Morley S., Windt D. A.W.M., Hay E., Jellema P., Dziedzic K., Main C. J. (2010), *Measuring Practitioner/therapist Effects in Randomised Trials of Low Back Pain and Neck Pain Interventions in Primary Care Settings,* in "European Journal Pain".

Lund K., Petersen G. L., Erlandsen M., De Pascalis V., Vase L., Jensen T. S., Finnerup N. B. (2015), *The Magnitude of Placebo Analgesia Effects Depends on How They are Conceptualized,* in "Journal of Psychosomatic Research".

Lyby P. S., Aslaksen P.M., Flaten M.A. (2009), *Is fear of Pain Related to Placebo Analgesia?,* "Journal of Psychosomatic Research".

Marchettini P. (2016), *Manuale di Medicina del Dolore.* Publiediting.

Melzack R. (2001), *Pain and the Neuromatrix in the Brain,* in "Journal of Dental Education".

Merskey H., Bond M. R., Bonica J. J., Boyd D. B., Carmon A., Deathe A. B., Dehen H., Lindblom U., Mumford J.M., Noordenbos W., Sjaastad O., Sternbach R.A., Sunderland S. (1986), Merskey H., Addison R.G., Beric A., Blumberg H., Bogduk N., Boivie J., Bond M. R., Bonica J.J., Boyd D. B., Deathe A. B., Devor M., Grabois M., Gybels J.M.,

Hansson P. T., jensen T.S., Loeser J.D., Raj P.P., Scadding J.W., Sjaastad O.M., Spangfort E., Tait B., Tasker R.R., Turk D. C., Vervest A., Waddell J.G., Wall P. D., Watson C.P.N. (1994), *Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition od Pain Terms,* in "Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain".

NHI – National Institute on Drugs Abuse (2016), https://www.drugabuse.gov/related-topics/opioid-overdose-reversal-naloxone-narcan-evzio.

O'Keeffe M., Cullinane P., Hurley J., Leahy I., Bunzli S., O'Sullivan P. B., O'Sullivan K. (2015), *What Influences Patient – Therapist Interactions in Musculoskeletal Physical Therapy? Qualitative Systematic Review and Meta- Synthesis,* in "PT Journal".

Oliveira Y. C. A, Costa G. M. C., Coura A. S., Cartaxo R. O., França I. S. X. (2012), *Brazilian Sign Language in the Training of Nursing, Physiotherapy and Destistry Professionals in the State of Paraiba, Brazil,* in Comunicação Saude Educação.

Peciña M., Azhar H., Love T.M., Lu T., Fredrickson B.L., Stohler C. S., Zubieta J. K. (2012), *Personality Trait Predictors of Placebo Analgesia and Neurobiological Correlates,* in "American College of Neuropsychopharmacology".

Pfingsten M., Leibing E., Harter W., Kröner-Herwig B., Hempel D., Kronshage U., Hildebrandt J. (2001), *Fear – Avoidance Behavior and Anticipation od Pain in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Study,* in "Pain Medicine".

Physioswiss - Association of Physiotherapy (2016), *Codice deontologico dell'Associazione svizzera di Fisioterapia,* https://www.physioswiss.ch/it/a-proposito-di-physioswiss/codice-deontologico.

Placebo, Vocabolario on line, Treccani La Cultura Italiana, Disponibile da http://www.treccani.it/vocabolario/placebo/.

Pollo A., Benedetti F. (2009), *The Placebo Response: Neurobiological and Clinical Issues of Neurological Relevance*, in "Elsevier".

Porges S.W., Carter S. C. (2016), *Teoria Polivagale, Ossitocina e La Neurobiologia Del Comportamento Sociale,* in "Istituto Di Scienze Cognitive".

Price D. D., Fillingim R. B., Robinson M. E. (2006), *Placebo Analgesia: Friend or Foe?* In "Current Rheumatology Reports".

Price D. D., Finniss D.G., Benedetti F. (2007), *A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought,* in "Annual Review of Psychology".

Price D. D., Milling L.S., Kirsch I., Duff A., Montgomery G. H., Nicholls S.S. (1999), *An Analysis of Factors that Contribute to the Magnitude of Placebo Analgesia in an Experimental Paradigm,* in "Elsevier Science".

PubMed US National Library of Medicine, National Institutes of Health, Disponibile da https://www.ncbi.nlm.nih.gov/home/about/.

Purves D. (2009). *Neuroscienze*. Zanichelli.

Rakel B., Zimmerman M.B., Geasland K., Embree J., Clark C. R., Noiseux N. O., Callaghan J. J., Herr K., Walsh D., Sluka K. (2014), *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for the Control od Pain during Rehabilitation Following Total Knee Arthroplasty (TKA): A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial,* in “Pain”.

Schafer S.M., Colloca L., Wager D. (2015), *Conditioned Placebo Analgesia Persists When Subjects Know They Are Receiving a Placebo,* in “J Pain”.

Shuster E. (1997), *Fifty Years Later: The significance Of The Nuremberg Code,* in “The New England Journal of Medicine”.

SIP Societal Impact of Pain, L’impatto sociale del dolore cronico, Il dolore cronico come malattia: problema di scienza o di politica? – Bruxelles, 20 marzo 2012.

Testa M., Rossettini G. (2016), *Enhance Placebo, Avoid Nocebo: How Contextual Factors Affect Physiotherapy Outcomes,* Elsevier.

Trials of War Criminals Before the Nuernberg Military Tribunals Under Control Council Law No. 10, Volume II, “The Medical Case” “The Milch Case” (1949).

Vase L., Vollert J., Finnerup N. B., Miao X., Atkinson G., Marshall S., Nemeth R., Lange B., Liss C., Price D. D., Maier C., Jensen T. S., Segerdahl M. (2015), *Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials*, in Pain journal.

World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, JAMA November 27, 2013, Volume 310, Number 20.

10. ALLEGATI:

10.1 Tabelle riassuntive:

Referenze bibliografiche	Titolo: **Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes** Autore: Testa M. e Rossettini G. Anno: 2016 Giornale: Elsevier
Metodologia Studio	Sistematic review
Intervento	Lo scopo di questa revisione è chiarire gli aspetti neurobiologici sottostanti l'effetto placebo e nocebo, descrivere il ruolo del contesto come fattore capace di modulare gli outcome clinici nella riabilitazione, fornire orientamenti per l'applicazione clinica in modo da accrescere l'effetto placebo, evitare l'effetto nocebo e individuare possibili nuove linee di indagine nella ricerca della terapia manuale.
Risultati	Gli autori concludono che i fattori biopsicosociali nella pratica clinica fisioterapica assumono un ruolo fondamentale nell'effetto placebo portando a un outcome ottimale riguardo al trattamento.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Vasopressin boosts placebo analgesic effects in women: a randomized trial** Autore: Colloca L., Pine D.S., Ernst M., Miller F.G., Grillon C. Anno: 2016 Giornale: Society of Biological Psychiatry 2016 Maggio
Metodologia Studio	Randomized trial
Popolazione	109 partecipanti sani (54 donne) di età da 19 a 46 anni
Intervento	L'obiettivo era di valutare i meccanismi dell'effetto placebo analgesico e se l'azione degli ormoni ossitocina e vasopressina potevano aumentare questo effetto e capire se esiste una differenza nella risposta a dipendenza del genere dei soggetti. L'intervento comprendeva l'uso di stimoli elettrici dolorosi moderati e tramite suggestioni verbali, l'uso di feedback visivi come visualizzazione della luce verde per prevedere nessun dolore e la rossa per il dolore, oltre l'auto somministrazione di Ossitocina, vasopressina, soluzione salina o nessun placebo.
Metodo di Valutazione	VAS (Visual analogue scale)
Risultati	Il gruppo che non ha ricevuto nessun placebo ha avuto l'effetto placebo analgesico soltanto con le aspettative di sollievo indotte dalle suggestioni verbali, lo studio dimostra oltre che la vasopressina è capace di aumentare il fenomeno placebo una volta che l'effetto di essa è stato più significativo degli altri ormoni e ha constatato che l'effetto placebo analgesico da vasopressina è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Referenze bibliografiche	Titolo: **What effect can manual therapy have on a patient's pain experience** Autore: Bishop M. D., Torres-Cueco R., Gay C. W., Girbés E.L., Beneciuk J.M., Bialosky J.E. Anno: 2015 Giornale: Future Medicine Ltd 2015
Metodologia Studio	Revisione sistematica della letteratura
Intervento	L'obiettivo era quello di indagare su quali effetti può avere la terapia manuale nella esperienza del dolore dei pazienti, in quanto che la terapia manuale non agisce mai da sola nel ridurre il dolore, ma coinvolge diversi fattori neurobiopsicosociali.
Risultati	È stato rilevato che in soli cinque minuti di terapia manuale vengono attivati i mediatori neurofisiologici con il rilascio di Serotonina, Beta endorfine e 168% degli oppioidi endogeni che creano analgesia, e tramite la neuroimagine si è verificato che durante la terapia manuale avvengono dei cambiamenti e effetti immediati a livello del sistema nervoso centrale. Tra tanti cambiamenti si rileva un'analgesia che può durare fino a 24 ore dopo la manipolazione, inoltre riguardo del dolore cronico, la terapia manuale aiuta i pazienti nella paura di muoversi perché desensibilizza il sistema nervoso centrale contribuendo a rimuovere i ricordi spiacevoli acquisiti dal dolore.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Understanding placebo and nocebo responses for pain management.** Autore: Colloca L., Grillon C. Anno: 2014 Giornale: National Institutes Of Health
Metodologia Studio	Sistematic review
Intervento	Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è di capire come l'effetto placebo e nocebo agiscono nella gestione del dolore.
Risultati	Gli autori concludono che gli aspetti legati al contesto biopsicosociale che gira attorno al paziente come per esempio i meccanismi dell'apprendimento, le aspettative di analgesia, l'empatia, i tratti della personalità e l'alta resilienza, sono in grado di attivare i rilascio di oppioidi endogeni creando l'analgesia placebo e che le esperienze negative precedenti contribuiscono a diminuire tale analgesia, provocando l'effetto nocebo.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials.** Autore: Vase L., Vollert J., Finnerup N. B., Miao X., Atkinson G., Marshall S., Nemeth R., Lange B., Liss C., Price D. D., Maier C., Jensen T. S. & Segerdahl M. Anno: 2015 Giornale: Pain journal Volume 156
Metodologia Studio	Randomized trial
Popolazione	2.017 pazienti adulti e affetti dal dolore cronico.
Intervento	Lo scopo di questo RCT era di indagare degli aspetti come la magnitudine dell'effetto placebo negli Trials clinici controllati e i fattori predittivi che ne influenzano l'effetto placebo analgesico come il tipo di principio attivo del farmaco (oppioidi vs non oppioidi), la randomizzazione ratio (2:1, 3:1, 4:1), il numero di visite faccia a faccia pianificate (5 vs 8) e il dosaggio della medicazione al giorno.
Metodo di Valutazione	Scala NRS 0-100
Risultati	I revisori hanno ipotizzato che l'uso dei principi attivi oppioidi, un'alta randomizzazione ratio e un alto numero di visite faccia a faccia pianificate a un dosaggio frequente, possono portare ad una alta aspettativa di efficacia del trattamento e di conseguenza una alta magnitudine dell'effetto placebo analgesico.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Pain and the context**. Autore: Carlino E., Frisaldi E., Benedetti F. Anno: 2014 Giornale: Nature Reviews
Metodologia Studio	Revisione della letteratura
Intervento	L'obiettivo di questo studio è comprendere come il dolore e l'analgesia sono modulati da contesti positivi o negativi e quali sono le implicazioni cliniche. I revisori hanno realizzato questa indagine osservando gli esperimenti e gli approcci, ponendo uno speciale sguardo sugli aspetti neurobiologici.
Risultati	Gli autori concludono che i contesti positivi come l'aspettativa e il condizionamento classico rivelano al paziente il trattamento che sta per essere eseguito e per ciò lo inducono ad avere delle aspettative positive riguardo il suo miglioramento. Il contesto positivo fa sì con che si producano dei cambiamenti cerebrali come l'attivazione del sistema modulatore discendente del dolore (sistema degli oppioidi endogeni e sistema cannabinoide) creando l'effetto placebo analgesico.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Placebo Analgesia: Friend or Foe?** Autore: Price D. D., Fillingim R. B., Robinson M. E. Anno: 2006 Giornale: Current Rheumatology Reports
Metodologia Studio	Revisione della letteratura
Intervento	Lo scopo di questo articolo è di discutere l'ampiezza dell'effetto placebo analgesico sulle basi dei fattori ambientali ed esperienziali ponendo l'accento su come l'effetto placebo analgesico può essere previsto e interpretato, oltre ad analizzare delle strategie che possono essere utilizzate per ridurre al minimo l'effetto placebo analgesico a scopo esperimentale nei trial clinici e implementarlo nella pratica clinica.
Risultati	Gli autori concludono che la magnitudine dell'effetto placebo è molto variabile e dipende da numerosi fattori come le suggestioni verbali o il trattamento somministrato alla vista del paziente anziché di nascosto, il ricordo di esperienze pregresse i quali sono in grado di potenziare l'effetto placebo analgesico.

Referenze bibliografiche	Titolo: **Neurophysiology and Psychobiology of the Placebo Response.** Autore: Klosterhalfen S., Enck P. Anno: 2008 Giornale: Wolters Kluwer Health
Metodologia Studio	Revisione della letteratura
Intervento	L'articolo ha l'obiettivo di ampliare la conoscenza di dati sull'effetto placebo come i fattori neuropsicologici e psicobiologici dimostrati empiricamente e che possono influenzare tale fenomeno.
Risultati	Riguardo ai fattori psicologici, questa revisione ha rilevato che le aspettative precedenti di dolore in dei trattamenti pregressi positivi o negativi hanno effetto analgesico duraturi a dipendenza di come vengono percepiti i trattamenti. A livello neurologico, durante l'effetto placebo si è riscontrato l'attivazione di aree corticali responsabili dell'effetto placebo nel dolore. Inoltre, quello che può influenzare l'analgesia placebo sono l'etnia e il genere.

Referenze bibliografiche	Titolo: **An Analysis of Factors that Contribute to the Magnitude of Placebo Analgesia in an Experimental Paradigm.** Autore: Price D. D., Milling L.S., Kirsch I., Duff A., Montgomery G. H., Nicholls S.S. Anno: 1999 Giornale: Elsevier Science
Metodologia Studio	Randomized Trial
Popolazione	40 studenti (24 femmine e 16 maschi) di età media di 18 a 22 anni.
Intervento	Lo scopo di questo studio è dissociare l'aspettativa dal condizionamento per stabilire quale dei due meccanismi rappresenta in miglior modo la varianza dell'effetto placebo. Inoltre ha l'obiettivo di indagare la magnitudine dell'effetto placebo analgesico in base alle esperienze pregresse di dolore.
Metodo di Valutazione	Scala VAS
Risultati	Gli autori concludono che l'ipotesi che il condizionamento classico concorre ad indurre l'analgesia placebo, ma affermano che il principale mediatore per tale effetto è l'aspettativa. Lo studio rileva anche che è probabile che l'aspettativa sia un mediatore sia dell'effetto placebo analgesico reale sia dell'effetto placebo basato sui ricordi delle esperienze pregresse di dolore.

Referenze bibliografiche	Titolo: **The Placebo Response: Neurobiological and Clinical Issues of Neurological Relevance.** **Autore:** Pollo A., Benedetti F. Anno: 2009 Giornale: Elsevier
Metodologia Studio	Revisione della letteratura
Intervento	La revisione in questione riporta gli aspetti neurochimici e farmacologici sottostanti dell'effetto placebo e su come gli studi di neuroimaging permettano di visualizzare come i fattori aspettativa e condizionamento attivino la rete neurale durante la somministrazione del placebo.
Risultati	Si è verificato che le aspettative provocano un effetto placebo analgesico sia in condizione esperimentale che clinica e durante il processo di condizionamento, la memoria di un'esperienza precedente è fondamentale e ciò si verifica in quanto da punto di vista neurofisiologico, durante l'effetto placebo si rileva una maggiore attività della corteccia prefrontale dorso laterale.