




DOI 10.20396/conex.v18i0.8657859

Artigo de Revisão

Efeito placebo aplicado a ambientes clínicos e de desempenho físico: uma revisão narrativa

Raul Canestri¹ Cayque Brietzke¹ Felipe De Russi de Lima¹ Ítalo Vinícius¹ Paulo Estevão Franco-Alvarenga¹ Flavio Oliveira Pires¹ 

RESUMO

Introdução: Placebo é considerado uma substância ou um procedimento inerte que pode proporcionar um efeito positivo ou negativo dependendo da condição em que é aplicado. É bem documentado que o placebo promove resultados positivos em condições patológicas e em condições de desempenho físico. **Objetivo:** Sendo assim, objetivo desse estudo é revisar em duas sessões, trabalhos que tenham abordado: 1) o efeito placebo e nocebo aplicado à clínica no tratamento da doença de Parkinson, depressão e dor, e 2) o uso do placebo como recurso ergogênico no desempenho físico. **Metodologia:** Para tal, uma busca foi realizada na base de dados "Pubmed" e "Web of Science". **Resultados e discussão:** Nesta revisão narrativa, discutimos como o efeito placebo atua em diversas condições como a dor, depressão, doença de Parkinson, e no desempenho físico, além disso, foram abordados possíveis mecanismos que possam atuar neste fenômeno. **Conclusão:** Podemos concluir que em condição clínica e de desempenho físico, o placebo compartilha regiões cerebrais semelhantes, que geram respostas positivas ao tratamento.

Palavras-chave: Efeito Placebo. Dor. Depressão. Doença de Parkinson. Performance. Exercícios.

¹ Universidade de São Paulo.

Correspondência:

Raul Canestri. Laboratório Ciências da Atividade Física LabCAF, Universidade de São Paulo, Rua Arlindo Bettio, 1000, Ermelino Matarazzo, CEP 03828000, São Paulo – SP, Email: raulcanestri@usp.br

Recebido em: 13 dez. 2019

Aprovado em: 30 ago. 2020

Placebo effect applied to clinical and physical performance environments: a narrative review

ABSTRACT

Introduction: Placebo is considered as an inert substance or procedure that can lead to a positive or negative effect, according to the condition experienced. It is well documented that placebo induces to positive results in pathologies and physical performance experimentation. **Objective:** Therefore, the aim of the present review was two: 1) The placebo and nocebo effects on clinical condition in treatment of Parkinson disease, depression and pain, and; 2) The use placebo as ergogenic aid in performance physical. **Methodology:** The search was conducted on "Pubmed" and "Web of Science" databases. **Results and discussion:** In this review we discussed how placebo may affect different clinical conditions such as pain, depression, and Parkinson disease, as well as physical performance. Moreover, were discussed the likely placebo mechanisms of action. **Conclusion:** It may be argued that placebo interventions in clinical and physical performance condition may share similar brain alterations that may trigger positive results for treatment and performance.

Keywords: Placebo Effect. Pain. Depression. Parkinson Disease. Performance. Exercises.

Efecto placebo aplicado a entornos de rendimiento clínico y físico: una revisión narrativa

RESUMEN

Introducción: El placebo se considera una sustancia o procedimiento inerte que puede proporcionar un efecto positivo o negativo dependiendo de la condición en la que se aplique. Está bien documentado que el placebo promueve resultados positivos en condiciones patológicas y en condiciones de rendimiento físico. **Objetivo:** Por lo tanto, el objetivo de este estudio es revisar en dos sesiones documentos que han abordado: 1) el efecto placebo y nocebo aplicado a la clínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la depresión y el dolor, y 2) el uso de placebo como recurso ergogénico en el rendimiento físico. **Metodología:** Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos "Pubmed" y "Web of Science". **Resultados y discusión:** En esta revisión, discutimos cómo actúa el efecto placebo en diversas afecciones, como dolor, depresión, enfermedad de Parkinson y rendimiento físico, además de los posibles mecanismos que pueden afectar este fenómeno. **Conclusión:** Podemos concluir que bajo el rendimiento clínico y físico, el placebo comparte regiones cerebrales similares, que generan respuestas positivas al tratamiento.

Palabras Clave: Efecto placebo. Dolor. Depresión. Enfermedad de Parkinson. Rendimiento. Ejercicios

INTRODUÇÃO

O placebo é considerado um procedimento e/ou substância inerte, sem efeito farmacológico (BEEDIE *et al.*, 2006; CLARK *et al.*, 2000). O efeito placebo é entendido como a resposta positiva a um tratamento inerte quando comparada a uma condição controle, resultante puramente da crença que o participante teve em receber um tratamento benéfico que pudesse proporcionar melhora sobre o desfecho tratado (BEEDIE *et al.*, 2006; BEEDIE; FOAD; COLEMAN, 2008; BENEDETTI, 2014). Embora estas sejam as definições tradicionais para este fenômeno, elas não são completamente precisas, pois os placebos podem ser expressos como palavras, rituais, símbolos e significados, envolvendo um conjunto de estímulos sensoriais e sociais que resultam em uma resposta benéfica ao tratamento (BENEDETTI, 2014). Assim, o placebo pode se tornar uma alternativa de intervenção interessante para os contextos clínicos e esportivos.

Os efeitos colaterais devido a um tratamento é um fator que preocupa tanto em ocasiões clínicas, quanto esportivas. Uma vez que o placebo é uma substância inerte, portanto, não produz os possíveis efeitos colaterais das substâncias ativas (SAUNDERS *et al.*, 2016), possui grande aplicabilidade prática tanto em aspectos clínicos, quanto em uma estratégia de otimização do desempenho físico em diferentes modalidades de exercício. Conseqüentemente, uma revisão que aborde como o placebo atua nessas condições e seus possíveis mecanismos, poderia ser útil para uma melhor compreensão e discussão sobre o assunto.

Um fenômeno interessante é aquele oposto ao placebo, denominado nocebo, o qual é caracterizado quando a expectativa por um resultado negativo pode agravar um sintoma ou condição (BENEDETTI *et al.*, 2007). O efeito placebo e nocebo tem sido estudado em diferentes condições clínicas como a dor, depressão e doença de Parkinson (COLLOCA; BENEDETTI, 2005; POLLO *et al.*, 2002; WALSH *et al.*, 2002). Em cada condição esses efeitos envolvem alterações corticais que resultam em um aumento ou diminuição de algumas respostas cerebrais relacionados à expectativa de receber um tratamento positivo, ou negativo (BENEDETTI *et al.*, 2003), assim como a motivação para atingir um objetivo específico (PRICE; FINNISS; BENEDETTI, 2008). Conseqüentemente, tais respostas parecerem estar associadas a respostas hormonais (BENEDETTI *et al.*, 2003), assim como à atividade cerebral responsável pelo processamento da dor (PETROVIC *et al.*, 2005; PRICE *et al.*, 2007; WAGER *et al.*, 2004), regulação emocional e recompensa (PETROVIC *et al.*, 2005).

Em estudos relacionados ao desempenho físico durante exercício, alguns autores verificaram melhora no desempenho devido ao efeito placebo associado a ergogênicos. Por exemplo, aumentos na potência mecânica média, potência pico, velocidade e força muscular, assim como reduções no tempo de exaustão e no tempo em testes contrarrelógio de ciclismo foram observados quando os

participantes acreditavam ter ingerido cafeína (CAF) (BEEDIE *et al.*, 2006; BEEDIE; FOAD; COLEMAN, 2008) ou carboidrato (CHO) (CLARK *et al.*, 2000). De forma geral, a literatura científica apresenta considerável massa crítica do efeito placebo aplicado ao contexto clínico como, por exemplo, em manipulações com presença de dor, depressão e doença de Parkinson. No contexto do exercício físico, razoável massa crítica é encontrada sobre o efeito placebo de ergogênicos como CAF e CHO sobre o desempenho físico. Neste caso, os mecanismos pelo qual o efeito placebo atua nessas condições são mais claros, o que justifica revisarmos o efeito placebo destas substâncias.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é revisar criticamente, estudos que envolvam: 1) o efeito placebo e nocebo aplicado ao tratamento clínico de doença de Parkinson, depressão e dor e 2) efeito do placebo percebido como recurso ergogênico no desempenho físico.

MÉTODO

Inicialmente foi realizada uma busca intencional nas bases de dados 'Pubmed' e 'Web of Science' de artigos relevantes ao tema, sendo estes clássicos e recentes até o período do ano de 2019. As palavras-chave e os operadores booleanos utilizados, em inglês, foram: "placebo effects AND nocebo" AND pain AND Parkinson's disease AND depression disease; e "placebo effects AND nocebo AND ergogenic resources AND exercise OR performance. Após a análise dos artigos encontrados (pelo título e depois pelo resumo), foram incluídos estudos que são importantes para a construção do conhecimento e foram excluídos aqueles que não possuíam relação direta com o tema investigado. Vale ressaltar que esta é uma revisão narrativa em que as buscas foram realizadas de forma intencional e não sistemática.

EFEITO PLACEBO E NOCEBO EM ESTUDOS CLÍNICOS

O quadro 1 apresenta os artigos que foram incluídos nesse tópico e sintetiza os resultados. Em estudos com dor, a resposta analgésica do placebo é a redução da dor após a administração de um tratamento inerte, que induza a expectativa de que a dor diminua. Os eventos mais comuns são por incentivos verbais de melhoria, para que o participante acredite e crie uma expectativa positiva sobre o tratamento (BENEDETTI; AMANZIO, 2013). Os mecanismos envolvidos na modulação da dor pelo sistema nervoso central (SNC), provocando analgesia pelo do efeito placebo, são complexos. Alguns estudos buscaram entender o efeito placebo na dor, como o estudo de Petrovic *et al.* (2002), os autores compararam o placebo com opioides remifentanil utilizando um modelo experimental de dor induzida pelo calor, e o estudo de Wager *et al.* (2004), com a aplicação de um creme placebo nos braços de pacientes

submetidos a choques elétricos. Esses estudos utilizaram a tomografia de emissão de pósitrons (TEP) e a ressonância magnética funcional (RMF) para verificar a atividade cerebral. Como resultado geral, estes estudos observaram que quando os participantes acreditavam no poder analgésico do placebo (expectativa positiva), havia uma diminuição da atividade cerebral em regiões como o tálamo, córtex somatossensorial, ínsula e córtex cingulado anterior, responsáveis pelo processamento da dor (ELLINGSEN *et al.*, 2013; PETROVIC *et al.*, 2005; PRICE *et al.*, 2007; WAGER *et al.*, 2004). Além disso, quando ocorreu diminuição da atividade cerebral em regiões relacionadas a dor, também observou-se um aumento da atividade cerebral em áreas associadas à regulação emocional (i.e. amígdala, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal), expectativa e sistemas de recompensa (PETROVIC *et al.*, 2005). Possivelmente a modulação da atividade cerebral gerou a liberação de substâncias opióides endógenos na circulação, reduzindo a resposta nociceptiva aferente e, conseqüentemente, diminuindo a dor (PETROVIC *et al.*, 2002).

Além das alterações cerebrais pelo efeito placebo em indivíduos com dor, também há a sugestão de que o efeito placebo também esteja presente em pacientes com a doença de Parkinson. Por exemplo, estudo de Benedetti *et al.* (2004) investigaram atividade neuronal no núcleo subtalâmico antes e depois da administração de placebo. Os autores relataram que o tratamento com placebo causou redução na atividade de neurônios simples no núcleo subtalâmico. De outro lado, Pollo *et al.* (2002) testaram a velocidade dos movimentos em pacientes com Parkinson ao implantarem eletrodos nos núcleos subtalâmicos para estimulação cerebral profunda. Preconiza-se que este seja um tratamento eficaz, capaz de aliviar os sintomas da doença Parkinson. Esses pacientes foram testados em duas condições opostas. Na primeira condição eles esperavam a melhora do desempenho (efeito positivo do placebo), enquanto na segunda eles esperavam uma piora no desempenho (nocebo). Os autores verificaram que essas duas expectativas opostas modularam o efeito da estimulação do núcleo subtalâmico, pois analisando o efeito da estimulação subtalâmica na velocidade do movimento da mão direita, observaram que o movimento da mão foi mais rápido quando os pacientes acreditavam que haveria melhora no desempenho, quando comparado à expectativa de redução no desempenho, ou seja, efeito placebo e nocebo, respectivamente.

No estudo de Frisaldi *et al.* (2017) foi realizado dois tratamentos de placebo, através do incentivo verbal e por meio do condicionamento. Os autores concluem que o placebo foi ineficaz na melhora da bradicinesia, pois ficou demonstrado que o condicionamento induziu melhora para teste de velocidade de mãos. Portanto, as respostas robustas ao placebo foram encontradas somente após a exposição do condicionamento, no caso, o uso da apomorfina. Esses achados confirmam o papel crucial do condicionamento farmacológico na resposta do placebo em pacientes com doença de Parkinson. De outro lado, Mercado *et al.* (2006) manipularam a expectativa dos participantes fornecendo

a informação sobre o funcionamento do aparelho de estimulação. O placebo não resultou em melhorias nas respostas de tremor e rigidez, apenas um efeito positivo para bradicinesia. O aumento da liberação de dopamina endógena no estriado dorsal sugere que o efeito placebo na doença de Parkinson é mediado pela ativação dos depósitos de dopamina do sistema nigroestriatal com subseqüentes efeitos sinápticos, ainda que este sistema esteja danificado na presença desta doença (DE LA FUENTE-FERNANDEZ *et al.*, 2001). Assim, há a sugestão de que a liberação de dopamina seja o mecanismo do efeito placebo na doença de Parkinson. Certamente, são necessários mais estudos para esclarecer estes pontos.

Em estudos com depressão, a magnitude da resposta placebo no tratamento foi avaliada em revisão de 75 estudos placebos-controlados, mostrando que o grupo placebo apresentou um efeito terapêutico médio de 29,7% (WALSH *et al.*, 2002). Leuchter *et al.* (2002) conduziram um estudo clínico com indivíduos depressivos que receberam intervenção com tratamentos, fluoxetina e venlafaxina (antidepressivos) ou placebo durante nove semanas. O objetivo era detectar diferenças na função cerebral entre medicação e respondentes ao placebo. Neste estudo, os pacientes foram divididos e classificados em "respondentes ao medicamento", "respondentes ao placebo", "não-respondentes ao medicamento" e "não-respondentes ao placebo". Os autores utilizaram um aparelho de eletroencefalografia quantitativa (EEGQ) como marcador da atividade cerebral na condição pré e pós-tratamentos. Como resultados relevantes estão o fato de o grupo pré-tratamento não ter apresentado diferenças significantes nas respostas cerebrais, enquanto os "respondentes ao placebo" terem mostrado um aumento significativo da "cordance" no córtex pré-frontal, uma medida da atividade eletroencefalográfica fortemente associada à perfusão cerebral quantificada pela TEP. Tal modificação observada antes do tratamento, não foi encontrada no grupo dos "não-respondentes" nem no grupo dos "respondentes ao medicamento", o qual mostrou diminuição da "cordance" pré-frontal. Esses achados sugerem que o tratamento "placebo" efetivo induz mudanças na função cerebral que são distintas das associadas à medicação antidepressiva.

No estudo de Mayberg *et al.* (2002), os participantes receberam fluoxetina ou placebo para verificar a resposta placebo no metabolismo da glicose cerebral em homens com diagnóstico de depressão utilizando a TEP. Os autores relataram que a resposta placebo estava associada ao aumento do metabolismo da glicose no córtex pré-frontal, cíngulo anterior, córtex parietal, insula posterior e cíngulo posterior, além da diminuição do metabolismo no cíngulo subgenual, para-hipocampo e tálamo. Assim, os autores sugerem que o mecanismo de atuação do placebo na depressão é por meio do aumento da glicose na região cerebral e, principalmente, no cérebro (MAYBERG *et al.*, 2002).

Quadro 1 – Descrição dos estudos com efeito do placebo aplicado a ambientes clínicos

Autores (Ano)	Características da amostra (N)	Característica clínica do estudo	Intervenção		Variável de desfecho	Efeito
			Submeteu / Informou	Recebeu		
Petrovic et al (2002)	Participantes saudios (9)	Dor	Substância benéfica	Placebo	TEP	↑
Wager et al (2004)	2 grupos saudios (24 e 23)		Creme analgésico	Placebo	RMF	
Benedetti et al (2004)	Portadores de DP (11)	Doença de Parkinson (DP)	Apomorfina	Placebo	Estimulação cerebral profunda	↑
Pollo et al (2002)	Portadores de DP (7)		Expectativa positiva	Sem tratamento	Estimulação cerebral profunda	
Frisaldi et al (2017)	Portadores de DP (44)		Apomorfina	Placebo	Análise de tempo de movimento	
Mercado et al (2006)	Portadores de DP (10)		Expectativa positiva	Sem tratamento	Estimulação cerebral profunda	
De La Fuente-Fernandez et al (2001)	Portadores de DP (6)		Apomorfina	Placebo	TEP	
Leuchter et al (2002)	Portadores de Depressão (51)	Depressão	Substância benéfica	Placebo	EEGQ	↑
Mayberg et al (2002)	Portadores de Depressão (17)		Fluoxetina	Placebo	TEP	

Legenda: ↑ = Efeito positivo; ↓ = efeito negativo; → = sem efeito. TEP= tomografia de emissão de pósitrons, RMF= ressonância magnética funcional e EEGQ= eletroencefalografia quantitativa.

EFEITO DO PLACEBO PERCEBIDO COMO RECURSO ERGOGÊNICO NO DESEMPENHO FÍSICO

O quadro 2 apresenta a síntese dos trabalhos incluídos neste tópico. Estudos relataram melhorias no desempenho físico quando os participantes acreditavam ter ingerido substâncias ergogênicas que auxiliariam no desempenho físico, por exemplo, a suplementação de CAF (BEEDIE *et al.*, 2006), e CHO (CLARK *et al.*, 2000). No estudo de Beedie et al (2006) os autores submetem ciclistas treinados a testes de 10 km contrarrelógio; nesse modelo de teste, o participante tem como objetivo percorrer a distância determinada no menor tempo possível. Os participantes receberam suplementação de placebo, ou placebo percebido como CAF em duas diferentes doses, 4,5 mg·kg⁻¹

¹ ou $9,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de massa corporal de CAF. Entretanto, independentemente das informações dadas aos ciclistas, uma substância placebo foi usada em todas as condições experimentais. Uma relação dose-resposta foi observada nos testes, uma vez que os indivíduos produziram uma potência mecânica 1,4% menor (intervalo, -4,6% a 1,9%) quando eles sabiam ter ingerido placebo. De outro lado, quando comparado ao placebo conhecido, houve aumento de 1,3% (-1,4% a 4,1%) e 3,1% (0,4% a 6,7%) na potência mecânica quando eles acreditavam ter ingerido 4,5 mg/kg e 9,0 mg/kg de CAF, respectivamente. Em outro estudo do mesmo grupo, os autores separaram 42 sujeitos atletas em 2 grupos: a) grupo que ingeriu placebo, e recebeu informações positivas sobre o efeito benéfico sobre o desempenho; b) grupo que ingeriu placebo, e recebeu informações negativas sobre o desempenho. Após avaliar o desempenho físico em sucessivos *sprints* de 30 m, os autores verificaram uma tendência de melhor desempenho em função do número de *sprints*, indicando que os sujeitos foram capazes de melhorar o desempenho quando acreditaram que a ingestão de um ergogênico que seria benéfico para o desempenho. Entretanto, o grupo que recebeu informações que o ergogênico não seria benéfico ao desempenho, piorou o desempenho (BEEDIE; COLEMAN; FOAD, 2007).

Foad, Beedie e Coleman (2008) avaliaram o efeito da CAF e do placebo no contrarrelógio de 40 km. Os ciclistas realizaram dois testes contrarrelógio em cada uma das quatro condições experimentais: informação de CAF/fornecida CAF, sem informação sobre o tratamento/cedido CAF, informação de CAF / disponibilizado placebo e sem informação do tratamento/nenhum tratamento fornecido. Os autores relataram um efeito benéfico de 3,5% muito provável sobre a potência média ao receber CAF e um efeito possivelmente benéfico de 0,7% ao ser informado que tomaria CAF, embora tenha recebido placebo. Observou-se um efeito placebo negativo (nocebo) de -1,9%, possivelmente prejudicial ao desempenho na condição sem informação do tratamento/nenhum tratamento fornecido.

Pollo, Carlino e Benedetti (2008) investigaram os efeitos de um placebo de CAF no desempenho do músculo quadríceps e fadiga percebida. No primeiro experimento, um placebo foi administrado com a sugestão de que era uma dose elevada de CAF. Isso resultou em um aumento significativo no trabalho muscular médio ($\sim 11,8\%$), mas nenhuma diminuição percebida na fadiga muscular. No segundo experimento, a ingestão de placebo percebido de CAF foi acompanhado por um procedimento de condicionamento pelo qual o peso a ser levantado foi reduzido sem o avaliado perceber, ou seja, o avaliado levantou menor quantidade de peso para perceber menos trabalho muscular e fadiga (condicionamento). Assim, a carga foi então restaurada para o peso original e o placebo percebido de CAF foi administrado novamente. Em comparação com o primeiro experimento o efeito placebo foi maior, com um aumento significativo no trabalho muscular ($\sim 22,1\%$) e uma diminuição da

fadiga muscular percebida em ($\sim -7,8\%$). Os autores sugeriram que seus achados indicavam um mecanismo central de modulação *topdown* no desempenho pelo placebo. Esse mecanismo central poderia ter um papel no desempenho muscular e na fadiga, atuando como um comando central que implicaria em vários parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca, pressão arterial, ventilação pulmonar e desempenho muscular (POLLO; CARLINO; BENEDETTI, 2008). Alguns estudos destacam o importante papel de algumas áreas do cérebro, como a substância cinzenta periaquedutal e o núcleo subtalâmico, no circuito neural da antecipação e resposta autonômica e cardiorrespiratória ao exercício (GREEN *et al.*, 2007; KAUFMANN *et al.*, 2002; LANOTTE *et al.*, 2005; THORNTON *et al.*, 2002).

No estudo de Brietzke *et al.* (2017), nove indivíduos foram submetidos a um teste incremental máximo com a utilização de CAF ou placebo percebido como CAF. Embora o objetivo do estudo não tenha sido verificar o efeito placebo, os autores encontraram uma melhorara de 17,1% no tempo de exaustão e de 11,8% na potência pico, além de reduções na percepção subjetiva de esforço durante o teste na condição controlada por placebo percebido de CAF.

No estudo de Clark *et al.* (2000), o único com placebo percebido como CHO, 43 ciclistas (41 homens e 2 mulheres) foram submetidos a testes de contrarrelógio de 40 km. Após um teste de *baseline*, os ciclistas foram alocados em dois grupos (CHO ou placebo) e dentro destes grupos em 3 subgrupos (foram informados que a bebida continha CHO, placebo ou outra substância não informada). As alterações percentuais no segundo contrarrelógio foram: informado CHO, 4,3%; informado placebo, 0,5%; e não informou a substância, -1,1%. Os autores estimaram que o efeito placebo, calculado como a diferença entre os grupos que informaram CHO e placebo foi de 3,8%, ou seja, houve um efeito placebo de quase 4% no tempo do teste de 40 km, equivalente a um aumento de 1,5% na velocidade.

O real mecanismo pelo qual o efeito placebo atue é bem discutido em contextos clínicos e de desempenho físico, sugere-se que o placebo ative regiões cerebrais múltiplas, incluindo, o córtex cingulado anterior, insula anterior, córtex pré-frontal e a substância cinzenta periaquedutal (KONG *et al.*, 2007), contudo, compartilhando as mesmas regiões cerebrais e possíveis respostas positivas em ambos contextos. Segundo, Trojian *et al.* (2008) afirmaram que indivíduos que acreditam se beneficiar do efeito placebo apresentam elevação no fluxo sanguíneo cerebral, e tais alterações cerebrais estariam associadas aos efeitos de redução na sensação de dor, aumento da motivação e a reduções na percepção subjetiva de esforço (BEEDIE, 2007), o que sugere que esse seja o real mecanismo cerebral de atuação do placebo.

Quadro 2 – Descrição dos estudos com efeito do placebo sobre o desempenho físico

Autores (Ano)	Características da amostra (N)	Intervenção		Variável de desfecho	Efeito
		Informou	Recebeu		
Beedie et al (2006)	Ciclistas sub-elite (6)	Placebo	Placebo	Potência mecânica em 10km de ciclismo	↓
		4.5 mg/kg de cafeína			↑
		9.0 mg/kg de cafeína			↑↑
Beedie, Coleman, Foad (2007)	Atletas sub-elite (43)	Ergogênico positivo	Placebo	Tempo em sprints	→
		Ergogênico negativo	Placebo		↓
Foad, Beedie, Coleman (2008)	Ciclistas sub-elite (14)	Cafeína	Cafeína	Potência mecânica em 40km de ciclismo	↑↑
		Cafeína	Placebo		↑
		Não informou	Cafeína		↑↑
		Não informou	Sem tratamento		↓
Pollo, Carlino, Benedetti (2008)	Atletas sub-elite (44)	Cafeína	Placebo	Força	↑
		Cafeína (após condicionamento)			↑↑
		Cafeína		Percepção de fadiga	↑
		Cafeína (após condicionamento)			↑↑
Brietzke et al (2017)	Indivíduos ativos (9)	Cafeína	Placebo	Tempo e potência mecânica em teste incremental máximo em bicicleta	↑
Clark et al (2000)	Ciclistas sub-elite (43)	Carboidrato	Placebo	Potência mecânica em 40km de ciclismo	↑↑
		Placebo			↑
		Não informou			↓

Legenda: ↑ = Efeito positivo; ↓ = efeito negativo; → = sem efeito.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O placebo apresenta determinada resposta de acordo com a condição que é submetido, gerando efeitos positivos ou negativos (nocebo) em aspectos clínicos e no desempenho físico, compartilhando ativações cerebrais semelhantes. Ademais, o efeito placebo apresenta uma grande aplicabilidade prática. A partir disso, existe uma necessidade de novos estudos que relacione condições clínicas e desempenho físico em um mesmo experimento, por exemplo, dor, placebo e exercício físico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

- BEEDIE, Christopher. J. *et al.* *Placebo effects of caffeine on cycling performance.* *Medicine and science in sports and exercise*, v. 38, n. 12, p. 2159–2164, dez. 2006.
- BEEDIE, Christopher J. *Placebo effects in competitive sport: qualitative data.* *J Sports Sci Med*, v. 6, n. 1, p. 21–28, Mar, 2007.
- BEEDIE, Christopher. J.; COLEMAN, Damian A.; FOAD, Abigail J. *Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid.* *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, v. 17, n. 3, p. 259–269, Jun, 2007.
- BEEDIE, Christopher. J.; FOAD, Abigail J.; COLEMAN, Damian A. *Identification of Placebo Responsive Participants in 40km Laboratory Cycling Performance.* *Journal of Sports Science & Medicine*, v. 7, n. 1, p. 166–175, Mar, 2008.
- BENEDETTI, Fabrizio *et al.* *Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses.* *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 23, n. 10, p. 4315–4323, maio 2003.
- BENEDETTI, Fabrizio *et al.* *Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus.* *Nature neuroscience*, v. 7, n. 6, p. 587–588, jun, 2004.
- BENEDETTI, Fabrizio *et al.* *When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect.* *Neuroscience*, v. 147, n. 2, p. 260–271, jun, 2007.
- BENEDETTI, Fabrizio. *Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications.* *Neuron*, v. 84, n. 3, p. 623–637, nov, 2014.
- BENEDETTI, Fabrizio ; AMANZIO, Martina. *Mechanisms of the placebo response.* *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, v. 26, n. 5, p. 520–523, out, 2013.
- BRIETZKE, Cayque *et al.* *Caffeine Effects on VO2MAX Test Outcomes Investigated by a Placebo Perceived-as-Caffeine Design.* *Nutrition and Health*, dez, 2017.
- CLARK, Virginia R. *et al.* *Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial.* *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, n. 9, p. 1642–1647, set, 2000.
- COLLOCA, Luana.; BENEDETTI, Fabrizio. *Placebos and painkillers: is mind as real as matter?* *Nature reviews. Neuroscience*, v. 6, n. 7, p. 545–552, jul, 2005.
- DE LA FUENTE-FERNANDEZ, Raúl *et al.* *Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease.* *Science (New York, N.Y.)*, v. 293, n. 5532, p. 1164–1166, ago, 2001.

ELLINGSEN, Dan-Mikael *et al.* *Placebo improves pleasure and pain through opposite modulation of sensory processing.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 110, n. 44, p. 17993–17998, out, 2013.

FOAD, Abigail J.; BEEDIE, Christopher. J.; COLEMAN, Damian A. *Pharmacological and psychological effects of caffeine ingestion in 40-km cycling performance.* Med Sci Sports Exerc, v. 40, n. 1, p. 158–165, jan, 2008.

FRISALDI, Elisa *et al.* *The placebo effect on bradykinesia in Parkinson's disease with and without prior drug conditioning.* Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 32, n. 10, p. 1474–1478, out, 2017.

GREEN, Alexander L. *et al.* *Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans.* The Journal of physiology, v. 578, n. Pt 2, p. 605–612, jan, 2007.

KAUFMANN, Horacio *et al.* *Stimulation of the subthalamic nucleus increases heart rate in patients with Parkinson disease.* Neurology, v. 59, n. 10, p. 1657–1658, 2002.

KONG, Jian *et al.* *Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses.* Rev Neurosci, v. 18, n. 3–4, p. 173–190, ago, 2007.

LANOTTE, Michele *et al.* *Expectation enhances autonomic responses to stimulation of the human subthalamic limbic region.* Brain, behavior, and immunity, v. 19, n. 6, p. 500–509, nov, 2005.

LEUCHTER, Andrew F. *et al.* *Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo.* The American journal of psychiatry, v. 159, n. 1, p. 122–129, jan, 2002.

MAYBERG, Helen S. *et al.* *The functional neuroanatomy of the placebo effect.* The American journal of psychiatry, v. 159, n. 5, p. 728–737, maio, 2002.

MERCADO, Rodrigo *et al.* *Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation.* Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 21, n. 9, p. 1457–1461, set, 2006.

PETROVIC, Predrag *et al.* *Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network.* Science, v. 295, n. 5560, p. 1737–1740, mar, 2002.

PETROVIC, Predrag *et al.* *Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network.* Neuron, v. 46, n. 6, p. 957–969, jun, 2005.

POLLO, Antonella *et al.* *Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients.* Neuroreport, v. 13, n. 11, p. 1383–1386, ago, 2002.

POLLO, Antonella.; CARLINO, Elisa.; BENEDETTI, Fabrizio. *The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue.* The European journal of neuroscience, v. 28, n. 2, p. 379–388, jul. 2008.

PRICE, Donald D. *et al.* *Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients.* Pain, v. 127, n. 1–2, p. 63–72, jan, 2007.

PRICE, Donald D.; FINNISS, Damien G.; BENEDETTI, Fabrizio. *A comprehensive review*

of the placebo effect: recent advances and current thought. Annual review of psychology, v. 59, p. 565–590, jan, 2008.

SAUNDERS, Blair *et al.* *Placebo in sports nutrition: a proof-of-principle study involving caffeine supplementation.* Scand J Med Sci Sports, nov, 2016.

THORNTON, Judith M. *et al.* *Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans.* The Journal of physiology, v. 539, n. Pt 2, p. 615–621, mar, 2002.

TROJIAN, Thomas H.; BEEDIE, Christopher J. *Placebo effect and athletes.* Curr Sports Med Rep, v. 7, n. 4, p. 214–217, jul, 2008.

WAGER, Tor D. *et al.* *Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain.* Science, v. 303, n. 5661, p. 1162–1167, fev, 2004.

WALSH, B. Timothy *et al.* *Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing.* JAMA, v. 287, n. 14, p. 1840–1847, abr, 2002.