

TIEMI RAQUEL DE MORAES SAITO

**Efeito do placebo aberto no desempenho esportivo de
ciclistas mulheres**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2020

TIEMI RAQUEL DE MORAES SAITO

**Efeito do placebo aberto no desempenho esportivo de
ciclistas mulheres**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saito, Tiemi Raquel de Moraes
Efeito do placebo aberto no desempenho esportivo
de ciclistas mulheres / Tiemi Raquel de Moraes
Saito. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Placebos 2.Efeito placebo
3.Ciclismo

USP/FM/DBD-286/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Neusa e Naoto, pelos ensinamentos de vida e por proporcionarem minha formação pessoal e profissional.

Aos meus irmãos, Tami e Tomi, por sempre acreditarem nos meus sonhos, me incentivarem e me apoiarem.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Bruno Gualano pela oportunidade, pela confiança, por me incentivar sempre a ser cada vez melhor e por todos os ensinamentos e conselhos dados ao longo desse período.

Ao Bryan Saunders por todos os ensinamentos no laboratório, por não medir esforços ao me proporcionar a participação no congresso mais importante da minha formação e pelo companheirismo durante esses anos.

À Luana Farias por toda a ajuda nas coletas, pelos ensinamentos, conselhos e risadas.

Ao Rafael Klosterhoff pela parceria nas coletas da madrugada, por todo o incentivo de sempre e pela amizade que levarei para o resto da vida.

Às Dras. Ana Lúcia e Fernanda Lima pelos ensinamentos ao longo desses anos e pelas oportunidades que me proporcionaram desde o momento em que as conheci.

A todas as voluntárias que fizeram esse projeto se tornar realidade.

À Lívia de Souza Gonçalves, pelas ajudas nas coletas e por me dar a oportunidade de trabalhar nos projetos dela, sempre me ensinando coisas novas e nunca me deixando cair na zona de conforto.

Ao Prof. Dr. Guilherme Artioli por me ensinar, com toda a paciência do mundo, as boas práticas no laboratório e os experimentos.

À Mayra de Carvalho e Tânia Borges pela paciência, disponibilidade e gentileza em todos os momentos.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo geral.....	16
2.2. Objetivo secundário	16
3. MÉTODOS.....	17
3.1. Seleção da amostra	17
3.2. Desenho experimental	17
3.3. Avaliação do consumo alimentar	18
3.4. Teste incremental	19
3.5. Teste contrarrelógio de 1km	19
3.6. Placebo aberto.....	20
3.7. Questionários.....	21
3.7.1. Escala de crenças em suplementos esportivos	21
3.7.2. Teste de Orientação de Vida (TOV-R)	21
3.7.3. Questionário pós-teste	21
3.8. Coletas de sangue.....	22
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
5. RESULTADOS	24
5.1. Participantes	24
5.2. Teste contrarrelógio de 1km	26
5.3. Frequência cardíaca	28
5.4. Lactato sanguíneo	29
5.5. Percepção subjetiva de esforço (PSE)	30
5.6. Questionários e correlação com o tempo de contrarrelógio.....	31
5.6.1. TOV-R.....	31
5.6.2. Crença em suplementos	32
5.6.3. Questionário pós-teste	33
6. DISCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÕES.....	46
ANEXOS	47
REFERÊNCIAS.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma das participantes.....	26
Figura 2 - Tempo para conclusão do teste contrarrelógio de 1km durante as sessões controle e placebo aberto.....	28
Figura 3 - Diferença entre os tempos para conclusão do teste contrarrelógio de 1km com placebo aberto comparado ao controle.....	29
Figura 4 - Frequências cardíacas média e máxima durante as sessões controle e placebo aberto.....	30
Figura 5 - Concentrações de lactato sanguíneo pré e pós teste nas sessões controle e placebo aberto.....	31
Figura 6 - Percepção subjetiva de esforço durante o teste contrarrelógio de 1 km nas sessões controle e placebo aberto.....	32
Figura 7 - Pontuações do teste de orientação de vida (TOV-R) nos grupos das que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho.....	33
Figura 8 - Pontuações do questionário de crença em suplementos de acordo com o desempenho no teste.....	33
Figura 9 - Diferença dos tempos de contrarrelógio de acordo com o questionário pós teste.....	35
Figura 10 - Pontuação de quanto as ciclistas acreditaram que as cápsulas influenciaram seu desempenho, nos grupos das que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das participantes.....	27
Tabela 2 - Consumo dietético das participantes.....	27
Tabela 3 - ID da participante, diferença entre os tempos de contrarrelógio, depoimentos sobre influência da cápsula no desempenho.....	37

RESUMO

Saito TRM. *Efeito do placebo aberto no desempenho esportivo de ciclistas mulheres* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

O efeito placebo é uma resposta psicobiológica gerada a partir da crença de que uma intervenção positiva foi recebida. A ideia de que a expectativa no tratamento e o protocolo enganoso são necessários para a geração do efeito placebo tem sido contestados em estudos clínicos recentes, os quais vem demonstrando que o efeito placebo pode ocorrer mesmo na ausência de expectativas positivas após a aplicação do placebo aberto. Já no meio esportivo, o tema tem sido pouco explorado. Neste projeto, investigamos o efeito do placebo aberto no desempenho de ciclistas mulheres em um teste contrarrelógio de 1 km. Vinte e oito ciclistas treinadas foram submetidas a um teste contrarrelógio após intervenção com placebo aberto e após uma sessão controle. A intervenção consistiu em uma apresentação sobre o conceito de placebo aberto e a ingestão de duas cápsulas contendo placebo. Frequência cardíaca (FC) e percepção subjetiva de esforço (PSE) foram monitoradas durante o teste. Questionários sobre otimismo e crença em suplementos esportivos foram aplicados antes dos testes. Um questionário sobre a influência da cápsula no desempenho foi aplicado pós-exercício. O placebo aberto melhorou o tempo no teste contrarrelógio ($103,6 \pm 5,0$ vs. $104,4 \pm 5,1$ s; $-0,7 \pm 1,8$ s; $-0,7 \pm 1,7$ %; $p=0,039$) e potência média ($244,8 \pm 34,7$ vs. $239,7 \pm 33,2$; $+5,1 \pm 9,5$ W; $p=0,01$). A análise individual demonstrou que 11 ciclistas melhoraram, treze não apresentaram diferenças e 4 pioraram o desempenho no teste após intervenção com placebo aberto. A FC, a PSE e o lactato sanguíneo não foram diferentes entre as condições ($p>0,05$). Expectativa não demonstrou-se necessária para induzir melhora no desempenho. Na média, o placebo aberto melhorou o desempenho de ciclistas treinadas. Embora a intervenção tenha sido positiva para algumas ciclistas, houve alta variabilidade individual, sendo que algumas ciclistas apresentaram pior desempenho. Sendo assim, intervenções com o placebo aberto devem ser aplicadas cautelosamente por profissionais da área, enquanto mais estudos são necessários.

Descritores: Placebos; Efeito placebo; Ciclismo.

ABSTRACT

Saito TRM. *Effect of open-label placebo on exercise performance in female cyclists*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

The placebo effect is a psychobiological response generated from the belief that a positive intervention has been received. The notion that treatment expectations and deceptive protocol are necessary for the generation of placebo effect has been challenged in recent clinical studies, which have shown that placebo effect can occur even in the absence of positive expectations after the delivery of an open placebo protocol. In sports, the theme has been scarcely explored. In this project, we investigated the effect of open-label placebo on female cyclists performance in a 1-km cycling time trial (TT). Twenty-eight trained cyclists underwent a 1-km cycling TT after an open-label placebo intervention and after a control session. The intervention consisted of a presentation on the concept of open-label placebo and the intake of two capsules containing placebo. Heart rate (HR) and rating of perceived exertion (RPE) were monitored during the test. Questionnaires about optimism and belief in sports supplements were applied before the tests. A questionnaire about the influence of the capsule on performance was applied post-exercise. Open-label placebo improved performance in TT (103.6 ± 5.0 vs. 104.4 ± 5.1 s; -0.7 ± 1.8 s; -0.7 ± 1.7 %; $p = 0.039$) and mean power output (244.8 ± 34.7 vs. 239.7 ± 33.2 ; $+5.1 \pm 9.5$ W; $p = 0.01$). Individual analysis showed that 11 cyclists improved, thirteen did not change and 4 worsened performance with open-label placebo intervention. Heart rate, rating of perceived exertion and blood lactate were not different between conditions ($p > 0.05$). Expectation did not appear to be necessary to improve performance. On average, open-label placebo improved performance of trained cyclists. Although the intervention was positive for some cyclists, there was high individual variability, with some cyclists performing even worse. Therefore, open-label placebo should be carefully applied by practitioners and coaches, while further studies are warranted.

Descriptors: Placebo. Placebo effect. Bicycling.

1. INTRODUÇÃO

O efeito placebo é definido como a resposta positiva a um tratamento inerte, sem propriedades terapêuticas específicas e é considerado um fenômeno psicobiológico atribuído a mecanismos tanto psicológicos quanto neurobiológicos. Os mecanismos psicológicos envolvidos no efeito placebo incluem aprendizado, memória, motivação, recompensa, redução de ansiedade, foco somático, expectativa e condicionamento Pavloviano, sendo estes dois últimos os mais explorados em estudos com efeito placebo em contextos terapêuticos e esportivos. Do ponto de vista neurobiológico, um mecanismo bem estudado é o de analgesia através dos sistemas opioides e não-opioides. O efeito placebo pode ser uma poderosa ferramenta capaz de modificar desfechos clínicos como tolerância à dor, fadiga e outros sintomas relacionados a doenças (Amanzio e Benedetti, 1999; Benedetti et al., 2007; Finniss et al., 2010).

A resposta ao placebo resultando em aumento da tolerância à dor e em atraso do início da fadiga são desfechos que também podem trazer implicações positivas no contexto esportivo. Neste âmbito, o placebo também vem sendo utilizado para se estudar a interação entre expectativa e o desempenho físico (Swafford et al., 2019). O efeito placebo de algumas substâncias e suplementos mais utilizados no meio esportivo incluem esteroides anabolizantes, carboidrato, aminoácidos e cafeína (Bérdis et al., 2011). Apesar dessas substâncias exercerem um real efeito ergogênico, o efeito placebo pode ser responsável por parte dessa ergogenicidade. No meio esportivo, o efeito placebo já é uma realidade observada tanto na prática quanto nos experimentos clínicos. Uma revisão sistemática demonstrou que o placebo pode apresentar efeitos pequenos a moderados no desempenho esportivo ($d=0,36$), sendo que o tamanho do efeito para recursos ergogênicos nutricionais é na ordem de $d=0,35$ e para mecânicos é de $d=0,45$ (Hurst et al., 2019).

Em um estudo do nosso grupo, conduzido por Saunders e colaboradores (2016), com ciclistas treinados, indivíduos que acreditavam ter ingerido cafeína e que de fato ingeriram a substância, obtiveram melhor desempenho em

comparação ao efeito isolado da cafeína. Aqueles que acreditavam ter ingerido cafeína, mas na verdade ingeriram placebo, também apresentaram melhor desempenho em comparação àqueles que acreditavam ter ingerido placebo, sendo que estes apresentaram tendências a ter pior desempenho, caracterizando o efeito nocebo. No que diz respeito ao efeito nocebo, observa-se um desfecho desfavorável quando o indivíduo acredita que ingeriu uma substância placebo ou porque foi informado que a substância ingerida seria prejudicial (Beedie et al., 2008; Hurst et al., 2017). O efeito placebo da cafeína também parece ter uma relação de dose-resposta, como demonstrado no estudo de Beedie e colaboradores (2008), no qual indivíduos que acreditavam ter tomado doses maiores de cafeína apresentaram maiores melhoras de desempenho em relação àqueles que acreditavam ter tomado doses menores, enquanto na realidade todos tomaram placebo.

Em ensaios clínicos randomizados, amplamente utilizados na ciência do esporte, os participantes são vendados em relação ao tratamento recebido. A utilização do controle por placebo em um ensaio clínico randomizado duplo-cego é considerado padrão ouro nas pesquisas biomédicas. Atualmente já é sabido que as crenças de um indivíduo podem levar a efeitos placebo e nocebo no desempenho, que as respostas ao placebo podem ser tanto em parâmetros objetivos (testes físicos) quanto em parâmetros subjetivos (tolerância à dor e à fadiga) e que o efeito placebo apresenta variabilidade interindividual. Apesar de os participantes não saberem o tratamento que estão recebendo nos ensaios clínicos duplo-cegos, ainda permanece a expectativa que eles possuem sobre este tratamento, fazendo com que este tipo de desenho de estudo possibilite sim a análise da influência das características biológicas, fisiológicas e mecânicas diretas de uma intervenção no desempenho, mas não forneça informações suficientes sobre as possíveis interações entre a intervenção e as expectativas do indivíduo dessa intervenção sobre o seu desempenho (Beedie et al., 2015).

Já o desenho experimental utilizando placebo balanceado com quatro condições possibilita a avaliação de cada combinação entre o tratamento recebido e a expectativa de ter recebido este tratamento, e possibilita também o estudo da influência da interação dos componentes fisiológicos/mecânicos e o efeito placebo no desempenho esportivo (Hurst et al., 2019). Neste caso, em

estudos com suplementação, temos as seguintes condições: a) recebido suplemento/informado suplemento, b) recebido suplemento/informado placebo, c) recebido placebo/informado suplemento, d) recebido placebo/informado placebo (Rohsenow e Marlatt, 1981). A condição “recebido placebo/informado placebo” representa o protocolo de placebo aberto, no qual diversos fatores devem ser controlados na entrega do placebo aberto, como o tipo de interação com o indivíduo e pesquisador, o tipo de placebo oferecido, e como será entregue essa informação. Em um estudo com este tipo de desenho experimental com quatro condições envolvendo cafeína e placebo, onze corredores foram avaliados em teste contrarrelógio de corrida de 1000 m. Comparado à sessão controle, os participantes foram mais rápidos nas condições “informado cafeína/recebido cafeína” e “informado cafeína/recebido placebo”, sem diferença entre essas duas condições, e não houve mudança significativa no desempenho nas condições “informado placebo/recebido cafeína” e “informado placebo/recebido placebo”. Ou seja, a expectativa em estar recebendo a cafeína resultou, neste caso, em melhora de desempenho na mesma magnitude que o próprio efeito da cafeína (Beedie et al., 2015).

Tradicionalmente, acredita-se que a expectativa do indivíduo em relação à eficácia do tratamento está diretamente relacionada e é necessária para a geração do efeito placebo (Mclung e Collins, 2007). No entanto, outros diversos fatores individuais, como os psicológicos, sociais, aprendizado cognitivo e genéticos podem gerar efeitos placebos maiores ou menores em diversas populações (Benedetti et al., 2005; Benedetti, 2014). Observa-se também que existe uma clara variabilidade na resposta ao placebo, visto que há estudos demonstrando uma resposta positiva à intervenção com placebo, mesmo quando o indivíduo acredita acertadamente que ingeriu uma substância placebo (Broelz et al., 2018). Isso sugere que o indivíduo não precisa necessariamente acreditar que ingeriu uma substância ativa para obter um benefício no seu desempenho.

Apesar de diversos estudos demonstrarem respostas positivas após a intervenção com o placebo, a administração de pílulas falsas ou de protocolos enganosos para se obter o efeito placebo e até mesmo o desenho experimental com quatro condições balanceadas com placebo colocam um dilema ético na

prática clínica, devido à crença generalizada de que o protocolo enganoso é necessário para que o efeito placebo seja gerado. Com isso, estudos mais recentes avaliaram as respostas ao chamado placebo aberto (ou placebo honesto), condição em que os voluntários sabem que estão ingerindo placebo. Esses estudos demonstraram melhoras significativas dos sintomas de dor em pacientes com síndrome do intestino irritável (Kaptchuk et al., 2010), em sintomas de pacientes com dores crônicas de coluna quando comparado ao tratamento convencional (Carvalho et al., 2016), em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Sandler et al., 2008) e em pacientes com depressão (Kelley et al., 2012). No entanto, até o momento de início deste estudo, não havia ainda na literatura científica estudos que avaliaram o efeito do placebo aberto sobre o desempenho esportivo.

Uma das aplicações do protocolo de placebo aberto consiste basicamente em prover uma explicação ao indivíduo que irá ingerir o placebo, enfatizando alguns pontos cruciais, sendo eles: 1) o que exatamente é o placebo, 2) o efeito placebo é eficaz, 3) o organismo pode responder automaticamente ao ingerirmos pílulas de placebo, assim como ocorrido no experimento de Pavlov, 4) ter uma atitude positiva ajuda, mas não é necessária e 5) tomar as pílulas fielmente é crítico para o processo (Kaptchuk et al., 2010).

O placebo aberto tem o potencial de se tornar uma área interessante de pesquisa e também de aplicação no meio esportivo, dado que ele anula o problema ético envolvido no protocolo com placebo de forma enganosa, e dado que os atletas e praticantes de exercício físico sempre buscarão por estratégias para melhorar o desempenho. Ainda são diversas as questões que precisam ser respondidas acerca do placebo aberto, como mecanismos de ação, a influência da expectativa e outros fatores individuais na geração do efeito placebo, como por exemplo sexo, personalidade, perfil genético e nível de treinamento.

Neste estudo, testamos a nossa hipótese de que o placebo aberto resulta em melhor desempenho no teste de ciclismo quando comparado ao controle. Também verificamos se algumas características psicológicas individuais influenciam na resposta ao placebo aberto.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito do placebo aberto no desempenho de ciclistas mulheres em teste contrarrelógio de 1km.

2.2. Objetivo secundário

Verificar se as crenças individuais em suplementos esportivos e o otimismo influenciam na resposta ao placebo aberto.

3. MÉTODOS

3.1. Seleção da amostra

Foi feita uma chamada para ciclistas do sexo feminino através das redes sociais e grupos de ciclismo em redes sociais e aplicativo de mensagens (Facebook e WhatsApp). Os critérios de inclusão adotados foram: a) idade entre 18 e 45 anos, b) experiência em treinamento de ciclismo de no mínimo 1 ano, c) sexo feminino.

Todas as participantes foram informadas sobre os protocolos e riscos associados ao estudo e receberam o termo de consentimento livre e esclarecido antes de ingressarem no estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo e todos os experimentos foram realizados de acordo com a regulamentação e diretrizes da Universidade.

3.2. Desenho experimental

As voluntárias compareceram ao local dos testes em 3 diferentes ocasiões, sempre no mesmo horário. Foram instruídas a irem de carro até o laboratório e no caso de irem de bicicleta, que não ultrapassassem a distância de 10 km pedalando e que pedalassem em ritmo leve. Tinham que abster-se do consumo de álcool, da realização de exercícios extenuantes nas 24 horas que precederam os testes e do consumo de cafeína nos dias de testes. As participantes foram questionadas a respeito do cumprimento destes quesitos verbalmente antes das sessões contrarrelógio.

Na primeira visita, as participantes assinaram o termo de consentimento e responderam aos questionários de treinamento, consumo de suplementos esportivos, crença em suplementos esportivos e otimismo. Foi realizado um recordatório alimentar das últimas 24 horas e solicitou-se às participantes que repetissem este padrão alimentar no dia anterior aos testes. Um teste

incremental foi realizado para obtenção do VO_{2max} (K5 b², Cosmed, Itália) e da potência máxima (W_{max}) e após 15 minutos, fizeram uma familiarização com o contrarrelógio de 1 km.

Na segunda e na terceira visitas, que foram separadas por 1 semana, as participantes realizaram o teste contrarrelógio de 1 km, sempre no mesmo horário (entre 05h00 e 12h00), num modelo cross-over, contrabalanceado e randomizado. As condições experimentais foram duas, placebo aberto (PLAAB) e controle (CON). Os pesquisadores que conduziram os testes contrarrelógio foram vendados em relação a qual condição cada participante estava. Dado que as participantes estavam engajadas em treinamento estruturado, foi pedido para que continuassem com a rotina de treino durante a semana de avaliação.

Nos testes contrarrelógio, ao chegar no laboratório, as participantes foram questionadas em relação ao cumprimento dos quesitos de alimentação prévia, exercício extenuante nas últimas 24 h e consumo de cafeína. Na sessão placebo aberto, as participantes receberam uma explicação sobre o placebo aberto e ingeriram as cápsulas de placebo em seguida. Na sessão controle, as participantes não receberam nada. A frequência cardíaca (Polar H7, Cosmed, Itália) foi monitorada continuamente durante os testes. O intervalo de uma semana foi mantido entre as sessões experimentais.

3.3. Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado através da aplicação de um recordatório alimentar, que consiste em listar os alimentos e bebidas consumidos durante 24 horas. Suplementos alimentares também foram registrados. A ingestão total de energia (kcal) e macronutrientes (gramas e %) foi analisada pelo *software* Avanutri online (Avanutri, Rio de Janeiro, Brasil). Os recordatórios foram aplicados por nutricionistas treinados. Antes da primeira sessão, foi pedido para as voluntárias que realizassem uma alimentação fácil de reproduzir na semana seguinte, já que solicitaríamos que copiassem a alimentação nos dias anteriores aos testes. Após o primeiro teste, foi solicitado que a participante repetisse o

mesmo consumo alimentar no dia anterior ao próximo teste e o cumprimento desse quesito foi verificado juntamente à participante na chegada ao laboratório.

3.4. Teste incremental

O teste incremental foi realizado em um ciclo ergômetro (Lode Excalibur, Lode, Lode B. V., Groningen, Holanda). A carga de trabalho inicial foi definida a 50 W e aumentava-se 25 W em estágios de 3 minutos até que ocorresse a exaustão voluntária da participante. A frequência cardíaca foi aferida continuamente (Polar H7, Cosmed, Itália), e a ventilação por minuto, consumo de oxigênio e quociente respiratório foram mensurados durante o exercício utilizando um analisador de gases portátil *breath-by-breath* (K5 b², Cosmed, Itália) para serem utilizados a fim de determinar o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). Encorajamento verbal foi direcionado a cada participante até que o teste chegasse ao fim. O $VO_{2máx}$ foi obtido através da média de maior valor por 15 segundos durante o teste e a potência máxima ($W_{máx}$) foi definida pela soma da carga do último estágio completado com a fração de tempo do último estágio não-completado, multiplicado por 25 W.

3.5. Teste contrarrelógio de 1 km

O teste contrarrelógio de 1 km foi realizado em bicicleta de ciclismo de estrada (Caloi Strada, Caloi, São Paulo, Brasil), instalada em um rolo de treinamento, o qual foi conectado a um software de ciclismo (CompuTrainer, RacerMate Inc., South Dakota, EUA). As participantes realizaram um aquecimento de 10 minutos a uma carga de 100 W, seguidos de 2 minutos de descanso antes de iniciar o teste contrarrelógio individual de 1 km. As participantes foram instruídas a completar o exercício no menor tempo possível. Durante o teste, a marcha na bicicleta permaneceu fixa (50x17) e não foi modificada em nenhum momento do teste. O encorajamento verbal foi feito pelos pesquisadores vendados em relação à condição experimental. A potência média ($W_{média}$) e o tempo total do teste foram registrados como medidas-fim. As participantes foram vendadas em relação a todas as variáveis de desempenho,

exceto à distância percorrida. A frequência cardíaca foi aferida continuamente (Polar H7, Cosmed, Itália). Foi feita a análise da percepção subjetiva de esforço (PSE), aos 500 m e imediatamente ao final do teste, pela escala de Borg de 15 pontos, sendo 6 o esforço mínimo e 20 o máximo. O teste contrarrelógio era aplicado em um laboratório ao lado da sala onde era feito o protocolo com o placebo aberto, sendo que os pesquisadores que aplicavam o teste contrarrelógio não tinham contato com os pesquisadores que estavam na sala onde era realizado a entrega do placebo aberto.

3.6. Placebo aberto

Uma apresentação em Power Point com duração média de 5 minutos foi realizada para todas as participantes antes do teste na condição placebo aberto. A apresentação foi feita por duas médicas vestidas com jalecos brancos, dado que este tipo de vestimenta contribui para um maior conforto e confiança nas profissionais (Landry et al., 2013). A apresentação consistia em uma breve explicação do conceito de placebo aberto e foi intitulada “Possíveis benefícios do placebo aberto no esporte”. As seguintes informações foram incluídas: a) definição de placebo e efeito placebo; b) exemplos de efeito placebo na clínica e no meio esportivo; c) explicação sobre o placebo aberto; d) exemplos de placebo aberto na medicina (já que não haviam estudos até o momento com placebo aberto no esporte). Finalizando a apresentação, as seguintes informações eram dadas: a) acreditar no placebo aberto é importante; b) acreditar é importante, porém não é necessário, já que o efeito pode ser “automático”; c) tomar as pílulas é importante para se obter um efeito. Após a apresentação, as participantes ingeriam duas cápsulas de placebo e podiam fazer perguntas relacionadas ao tema, enquanto aguardavam 15 minutos para o teste contrarrelógio de 1 km. As cápsulas de placebo eram brancas e vermelhas e continham 100 mg de amido de milho (Farmácia Analítica, Rio de Janeiro, Brasil). Na condição controle, as participantes não recebiam nenhuma informação, porém eram mantidas na sala com a médica por 20 minutos antes do teste para padronização das sessões. Foi solicitado às participantes que não

conversassem sobre os detalhes do estudo durante as semanas de coletas para minimizar a influência entre elas.

3.7. Questionários

3.7.1. Escala de crenças em suplementos esportivos

A escala de crenças em suplementos esportivos desenvolvida e validada por Hurst e colaboradores (2017) tem como objetivo avaliar a confiança de um indivíduo em relação aos suplementos esportivos. Consiste em 6 afirmações, nas quais deve-se colocar o grau de concordância, através de uma escala Likert de 6 pontos, indo desde discordo fortemente (1) até concordo fortemente (6). Este teste é utilizado para distinção entre usuários (pontuação acima de 20 pontos) e não-usuários (pontuação abaixo de 20 pontos) de suplementos esportivos.

3.7.2. Teste de Orientação de Vida (TOV-R)

O TOV-R foi desenvolvido para avaliação do otimismo de um indivíduo, em termos de expectativas em relação a eventos futuros, sendo a versão utilizada uma validada para a população brasileira (Bandeira et al., 2002). Este teste consiste em 6 afirmações, nas quais deve-se colocar o grau de concordância, através de uma escala Likert, indo desde discordo fortemente (0) até concordo fortemente (4). Quanto maior a pontuação, maior o grau de otimismo.

3.7.3. Questionário pós-teste

Imediatamente após o teste contrarrelógio na sessão placebo aberto, as participantes responderam a um questionário pós-teste contendo duas perguntas sobre a intervenção e o seu desempenho no teste. A questão 1 iniciava-se reforçando que a participante ingeriu uma substância inerte e depois interrogava se a participante acreditava que as cápsulas que recebeu continham

uma substância inerte. As respostas possíveis eram “sim” ou “não”. Caso respondessem “não”, era solicitado que discorressem brevemente o motivo. Já a questão 2 continha uma escala Likert de 0 a 4, sendo 0 = nada e 4 = extremamente, para as participantes definirem o quanto achavam que as cápsulas influenciaram o seu desempenho no teste contrarrelógio e também era fornecido um espaço para descreverem os motivos de suas respostas. As informações obtidas nestas questões foram analisadas posteriormente para determinação de fatores potenciais que poderiam estar por trás da variabilidade das respostas ao placebo.

3.8. Coletas de sangue

Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes e imediatamente após os testes, para determinação da concentração de lactato plasmático. Uma alíquota de 20 μ L de sangue era coletada da ponta de dedo e transferida para um microtubo contendo 20 μ L de solução de NaF a 2%. As amostras então eram centrifugadas a 2000 g durante 4 minutos e a 4°C para separação do plasma, o qual era armazenado a -80°C para análise futura. O lactato plasmático foi determinado por espectrofotometria, utilizando-se método enzimático (Katal, Intertek, São Paulo, Brasil).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os programas SAS 9.3 e SPSS 23.0 para a realização das análises estatísticas. A distribuição dos dados foi analisada utilizando-se métodos visuais e o teste de Shapiro-Wilk. Utilizou-se o teste de Mauchly para análise de homogeneidade e variância/esfericidade.

O teste t pareado foi utilizado para determinar o efeito do placebo aberto sobre as variáveis de exercício (tempo de contrarrelógio e potência média) e também para analisar as frequências cardíacas média e máxima. O modelo misto foi utilizado para análise do lactato sanguíneo e a percepção subjetiva de esforço (PSE), sendo as participantes consideradas como fator aleatório e a intervenção e o tempo como fatores fixos. As respostas individuais foram calculadas pelo tempo de contrarrelógio, com auxílio da planilha de Swinton et al. (2018), adotando-se intervalos de confiança de 50%, um erro típico de 0,4202 s calculado através de dados de reprodutibilidade de teste contrarrelógio de 1 km por Bellinger e Minahan (2014) e a mínima mudança detectável (*smallest worthwhile change, SWC*) de 0,2 vezes o desvio padrão da sessão controle (Paton e Hopkins, 2006), resultando em um valor de SWC de 1,02 s. A correlação de Spearman foi utilizada para determinar a associação entre as pontuações dos questionários e a diferença entre os tempos de contrarrelógio nas condições placebo aberto e controle (Δ TCR). Após dividir as participantes em grupos de acordo com quem melhorou, quem não apresentou diferença ou quem piorou o desempenho, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para determinar a diferença nas respostas dos questionários. Todos os dados foram apresentados como média \pm 1 desvio padrão, a menos que indicado de outra maneira. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Participantes

Quarenta e quatro ciclistas entraram em contato para participar do estudo. Destas 44 ciclistas, quatorze foram excluídas, sendo 4 por terem se recusado a participar e 10 por não terem disponibilidade de tempo para participar das coletas. Trinta ciclistas foram aleatorizadas para fazer primeiro as sessões controle (15) ou placebo aberto (15). Dentre as que foram alocadas na sessão controle, uma não compareceu à coleta devido à indisponibilidade de tempo e todas as quinze que foram alocadas para a sessão placebo aberto compareceram. Após uma semana, todas as quatorze ciclistas que fizeram a sessão controle como primeira sessão compareceram à sessão placebo aberto. E das quinze ciclistas alocadas para o controle, uma não respondeu ao nosso contato e não compareceu. Vinte e oito ciclistas participaram das duas sessões (controle e placebo aberto) e foram analisadas. O fluxograma do estudo está ilustrado na figura 1.

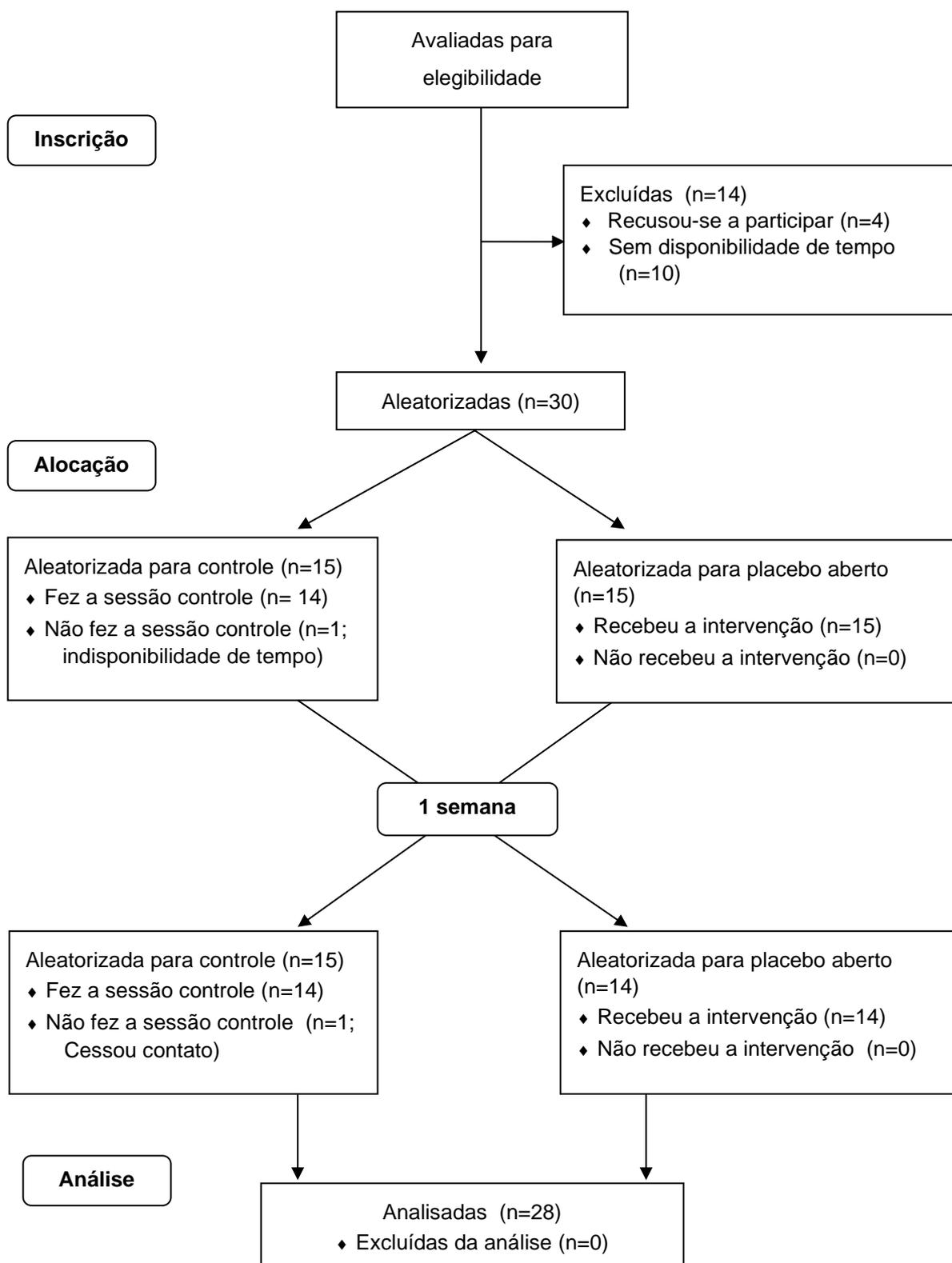


Figura 1. Fluxograma das participantes

As características gerais das ciclistas estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais das participantes

Características		Mín	Máx	Média (DP)
Idade (anos)		18	43	36 (6)
Altura (m)		1,50	1,77	1,65 (0,06)
Peso corporal (kg)		51,9	81,7	62,5 (7,7)
Experiência de treino (anos)		1	6	3 (2)
VO_{2máx}	Absoluto (L.min ⁻¹)	2,2	4,1	3,3 (0,5)
	Relativo (ml.kg.min ⁻¹)	38,9	68,8	53,2 (7,2)
Treino semanal	Duração (h)	5	20	16 (6)
	Distância (km)	100	400	248 (66)
Nº de suplementos consumidos atualmente		0	18	6 (4)

Dados apresentados em valores mínimo, máximo, média e desvio padrão.

Os dados de consumo alimentar das ciclistas estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Consumo dietético das participantes no dia anterior ao teste.

	CON	PLAAB
Kcal	1794 (516)	1625 (329)
Carboidrato (g)	210 (76,1)	189,7 (82,5)
Carboidrato (g/kg)	3,5 (1,1)	3,3 (1,5)
Carboidrato (%)	46 (6,6)	46 (14)
Proteína (g)	89,6 (24,6)	91 (28,3)
Proteína (g/kg)	1,5 (0,4)	1,5 (0,5)
Proteína (%)	21 (4,7)	23 (5,4)
Lipídio (g)	68,9 (23,1)	56,5 (25,1)
Lipídio (g/kg)	1,2 (0,4)	0,9 (0,4)
Lipídio (%)	35 (7,9)	32 (13)

Dados apresentados em média e desvio padrão.

5.2. Teste contrarrelógio de 1 km

Não houve efeito de ordem de sessão sobre o tempo para concluir o teste ou potência média (PM) ($p > 0,05$). Observou-se uma diminuição significativa de 0,7 segundo no tempo para concluir o teste na condição placebo aberto ($103,6 \pm 5,0$ vs. $104,4 \pm 5,1$ s; Δ TCR: $-0,7 \pm 1,8$ s; $-0,7 \pm 1,7\%$; IC95%: $-0,1, -1,4$ s; $p = 0,039$;

Fig. 1) e um aumento significativo de 5,1 W na potência média ($244,8 \pm 34,7$ vs. $239,7 \pm 33,2$, Δ PM: $+5,1 \pm 9,5$ W; $+1,9 \pm 3,9\%$; IC95%: 1,6, 8,6; $p=0,01$) quando comparados ao controle.

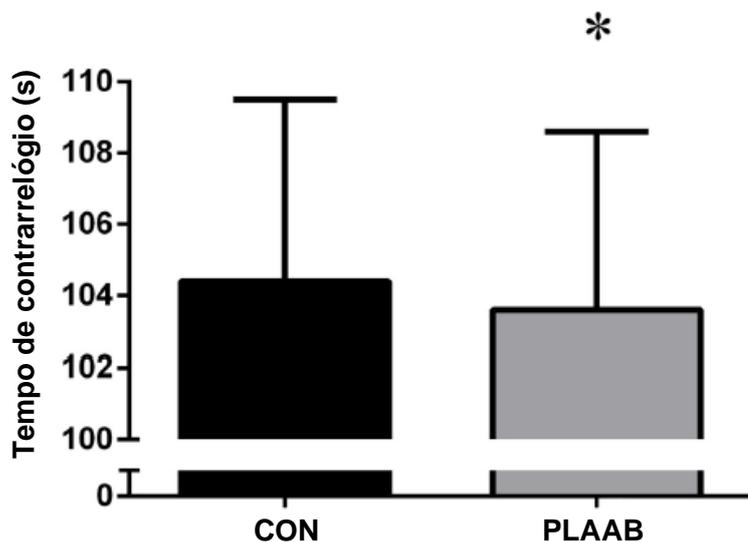


Figura 2. Tempo em segundos para concluir o teste contrarrelógio de 1km nas condições controle (CON) e placebo aberto (PLAAB). *P = 0,039 comparado ao controle. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

A análise dos dados individuais de acordo com o método proposto por Swinton et al. (2018), o qual determina o número de participantes cujo desempenho melhorou acima do valor de mínima mudança detectável ($\pm 1,02$ s), demonstrou que 11 participantes apresentaram melhor desempenho após a intervenção com o placebo aberto. Quatro participantes apresentaram piora do desempenho e 13 participantes não melhoraram nem pioraram, ficando dentro dos limites de valores de mínima mudança detectável (Fig. 3).

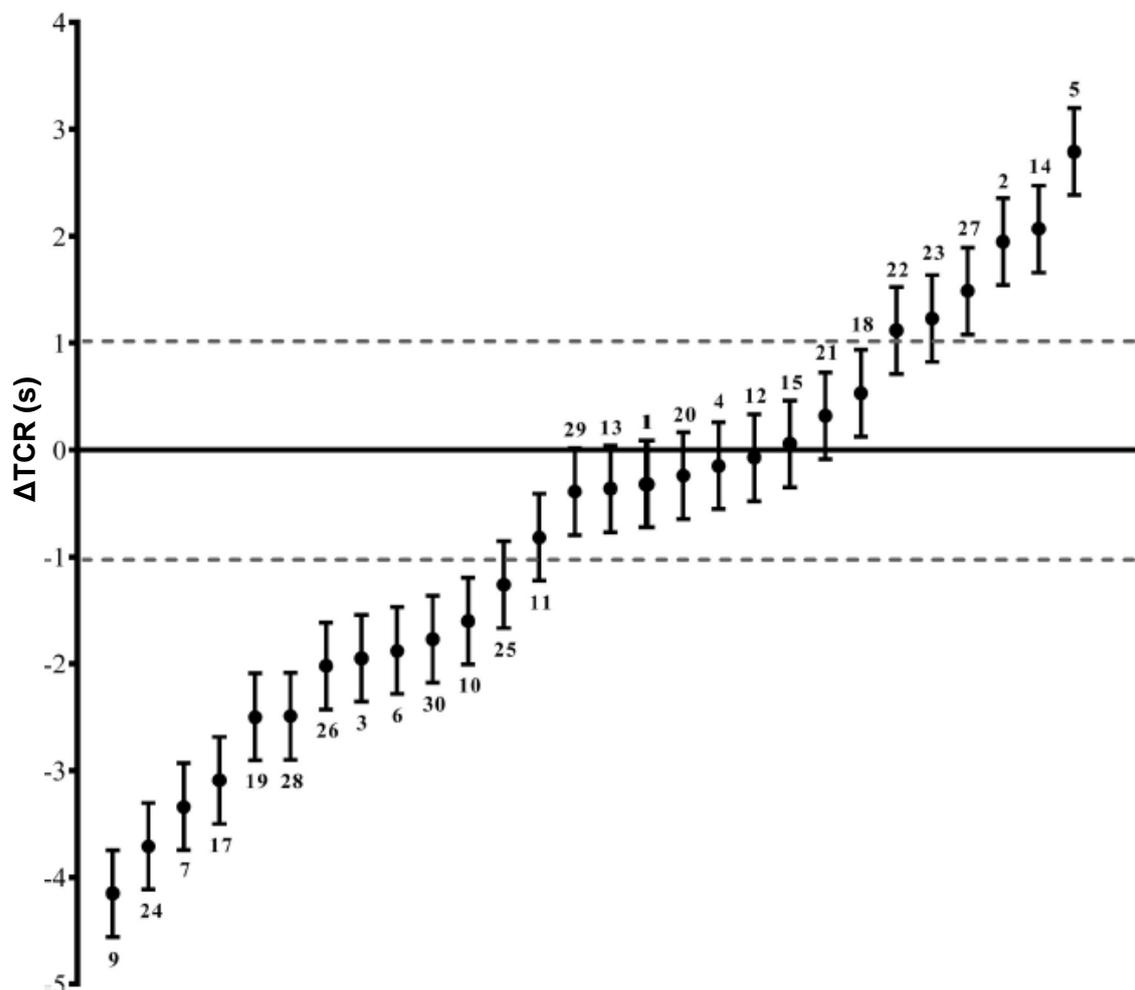


Figura 3. Dados individuais das mudanças em segundos no tempo de contrarrelógio (Δ TCR) após intervenção com placebo aberto comparado ao controle. A linha pontilhada indica a mínima mudança detectável no desempenho. O número das participantes está indicado abaixo ou acima de cada ponto. Dados apresentados em valores individuais \pm IC 50%.

Entre as participantes que apresentaram melhor desempenho com o placebo aberto, cinco delas realizaram o teste na primeira sessão, enquanto as outras 6 tiveram a intervenção na segunda sessão, demonstrando que realmente não houve efeito de ordem das sessões sobre os resultados.

5.3. Frequência cardíaca

Não houve diferenças significativas de frequência cardíaca média (159 ± 13 vs. 159 ± 13 bpm, $p=0,81$) e frequência cardíaca máxima (174 ± 13 vs. 174 ± 13 bpm, $p=1,00$) entre as sessões controle e placebo aberto (Fig. 4).

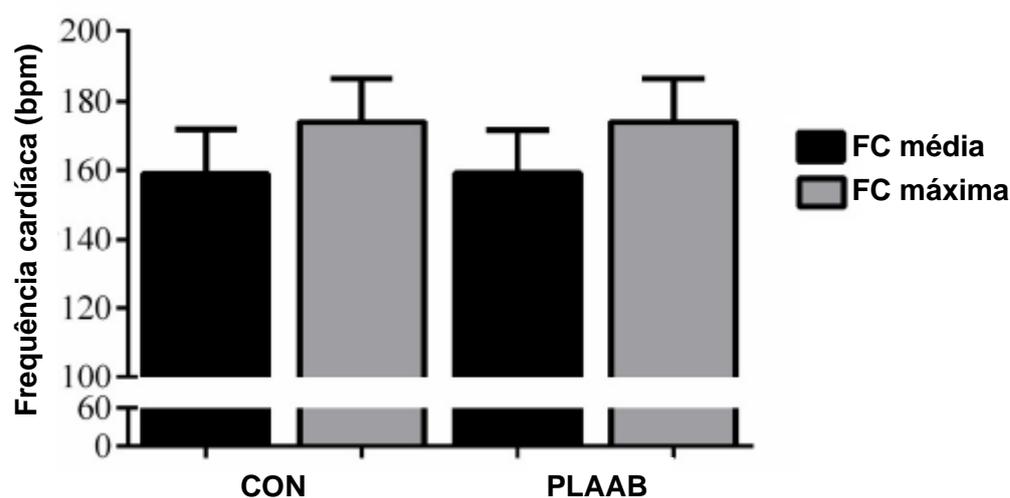


Figura 4. Frequências cardíacas média e máxima em batimentos por minuto durante as sessões controle (CON) e placebo aberto (PLAAB). Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

5.4. Lactato sanguíneo

Observou-se efeito de tempo sobre as concentrações de lactato ($p<0,0001$), sendo que as concentrações de lactato pós-teste foram significativamente maiores quando comparadas ao pré-teste. Não houve diferença significativa nas concentrações de lactato entre as sessões controle e placebo aberto ($p=0,40$) (Fig. 5).

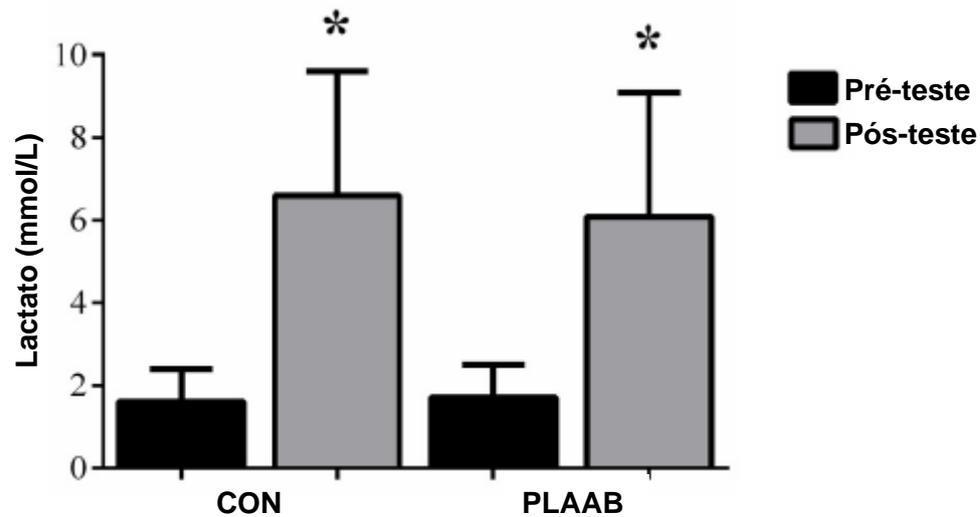


Figura 5. Concentração de lactato sanguíneo antes e depois das sessões controle (CON) e placebo aberto (PLAAB). * $p < 0,0001$ comparado ao pré-teste. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

5.5. Percepção subjetiva de esforço (PSE)

Observou-se efeito de tempo sobre a percepção subjetiva de esforço ($p < 0,0001$), sendo que os valores observados ao final do teste foram significativamente maiores quando comparados aos valores obtidos na metade do teste. Não houve diferença significativa na percepção subjetiva de esforço entre as sessões controle e placebo aberto ($p = 0,91$) (Fig. 6).

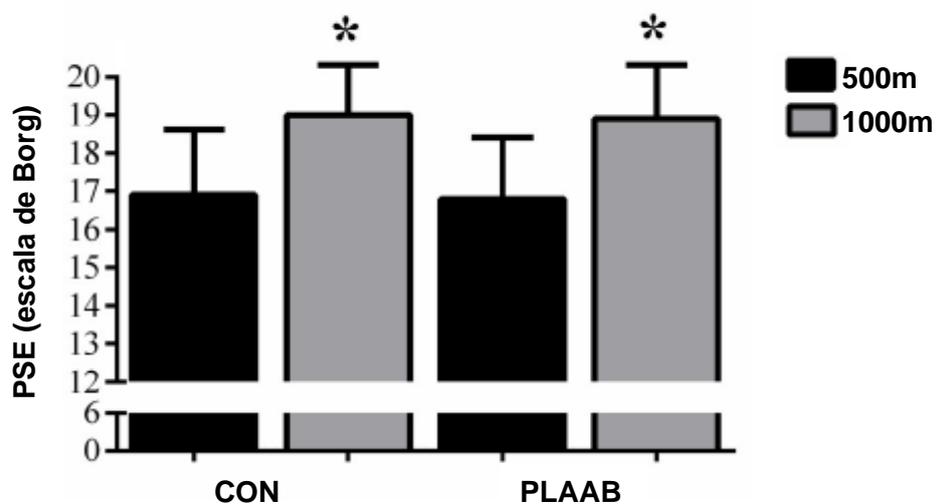


Figura 6. Percepção subjetiva de esforço na metade (500m) e ao final (1000m) do teste contrarrelógio nas sessões controle (CON) e placebo aberto (PLAAB). * $p < 0,0001$ comparado aos 500m. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

5.6. Questionários e correlação com o tempo de contrarrelógio

5.6.1. TOV-R

Foram observadas pontuações elevadas no teste de orientação de vida (TOV-R: 19 ± 3). A figura 7 mostra as pontuações após separação dos grupos que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho após o placebo aberto. Não houve correlação entre os resultados destas pontuações e as melhoras de desempenho no teste contrarrelógio ($r=0,116$; $p=0,56$).

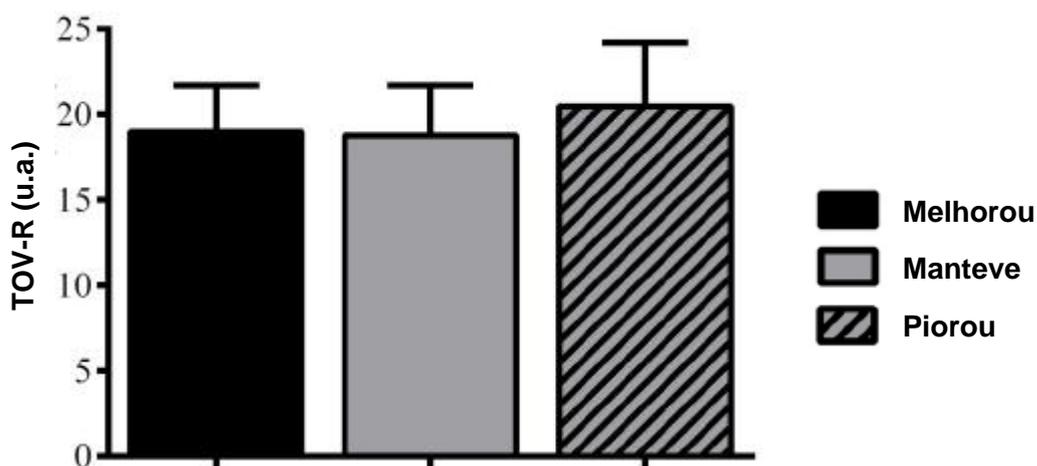


Figura 7. Pontuação em unidades arbitrárias do questionário de orientação de vida (TOV-R) nos grupos das que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho no teste. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

5.6.2. Crença em suplementos

As pontuações do questionário sobre crença em suplementos esportivos também foram elevadas (24 ± 7) e também não foi observada correlação entre os resultados dos questionários e as mudanças de desempenho no teste contrarrelógio, como demonstrado na figura 7 ($r=-0,052$; $p=0,79$) (Fig. 8).

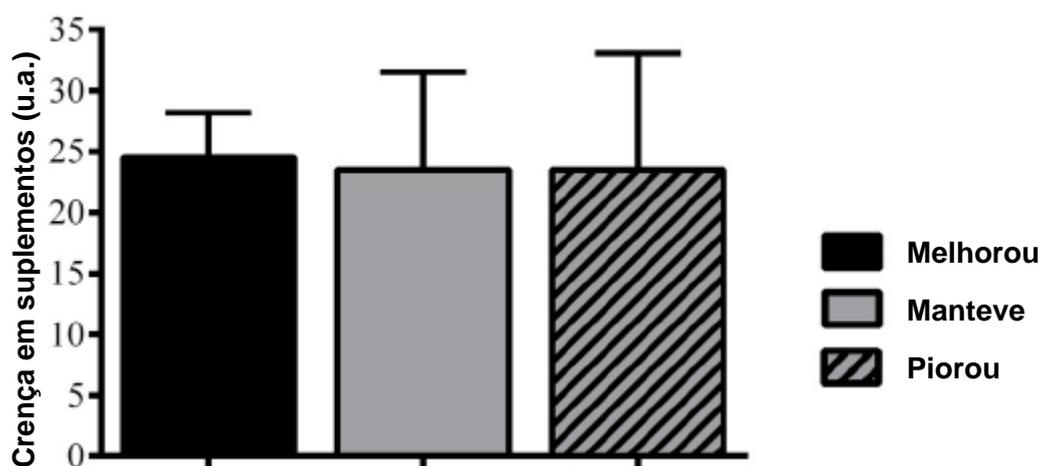


Figura 8. Pontuação em unidades arbitrárias do questionário de crença em suplementos esportivos nos grupos das que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho no teste. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

5.6.3. Questionário pós-teste

Sobre a primeira questão (“O suplemento que você recebeu continha uma substância inerte. Você acreditou que o suplemento que você recebeu continha uma substância inerte?”), duas das 28 ciclistas responderam que não acreditavam que a substância que ingeriram era uma substância inerte. Uma dessas duas foi a ciclista que mais melhorou com o placebo aberto (#9: -4,15 s) e fez a seguinte declaração ao explicar o motivo pelo qual não acreditava que a substância fosse inerte: “Por causa do estudo, acho que invalidaria o teste se não contivesse nenhuma substância”. A outra ciclista (#11) que também respondeu não acreditar que o suplemento continha uma substância inerte não forneceu nenhuma razão para isso e o seu tempo com a intervenção foi 0,82 s menor quando comparado à sessão controle. As 26 participantes restantes responderam que acreditavam que o suplemento de fato continha uma substância inerte. Sobre a segunda questão (“Quanto você acredita que seu desempenho foi influenciado pelo suplemento?”), nove ciclistas responderam que não acreditavam que as cápsulas ingeridas influenciaram no seu desempenho de forma alguma (pontuação 0, nada); doze relataram que achavam que as cápsulas influenciaram pouco no seu desempenho (pontuação 1, pouco); seis relataram acreditar que as cápsulas influenciaram de forma moderada (pontuação 2, moderadamente); apenas uma ciclista relatou que acreditava ter influenciado muito (pontuação 3, muito) ao passo que nenhuma participante relatou acreditar que o suplemento influenciou extremamente o seu desempenho (pontuação 4, extremamente).

As respostas a este questionário pós-teste foram significativamente correlacionadas à mudança de desempenho no teste (ΔTCR), sendo que quanto mais acreditou-se que o suplemento influenciou no teste, menor o tempo para completar o contrarrelógio ($r=-0,393$; $p=0,039$) (Fig. 9).

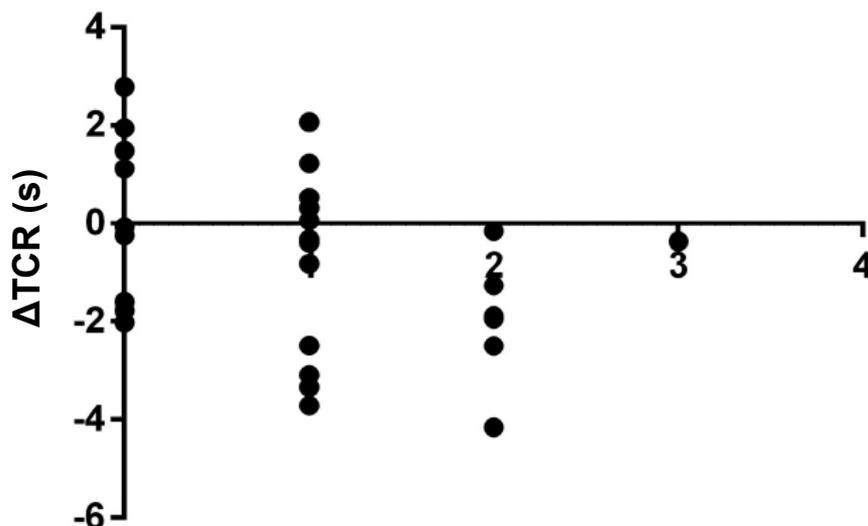


Figura 9. Diferença dos tempos de contrarrelógio do placebo aberto e do controle (Δ TCR), de acordo com quanto cada ciclista acreditou que as cápsulas influenciaram o desempenho.

0 - nada; 1 – pouco; 2 – moderadamente; 3 – muito; 4 - extremamente

Porém, quando as ciclistas foram separadas em grupos que melhoraram, não mudaram nada ou pioraram o desempenho, não houve diferenças nas respostas entre esses grupos com relação à crença em quanto as cápsulas influenciaram o desempenho ($p=0,16$) (Fig. 10), às pontuações no teste de orientação de vida TOV-R ($p=0,67$) (Fig. 7), ou às pontuações no questionário de crenças em suplementos esportivos ($p=0,99$) (Fig. 8). As respostas individuais sobre o quanto as ciclistas acreditavam que as cápsulas influenciaram o desempenho estão relatados na Tabela 2.

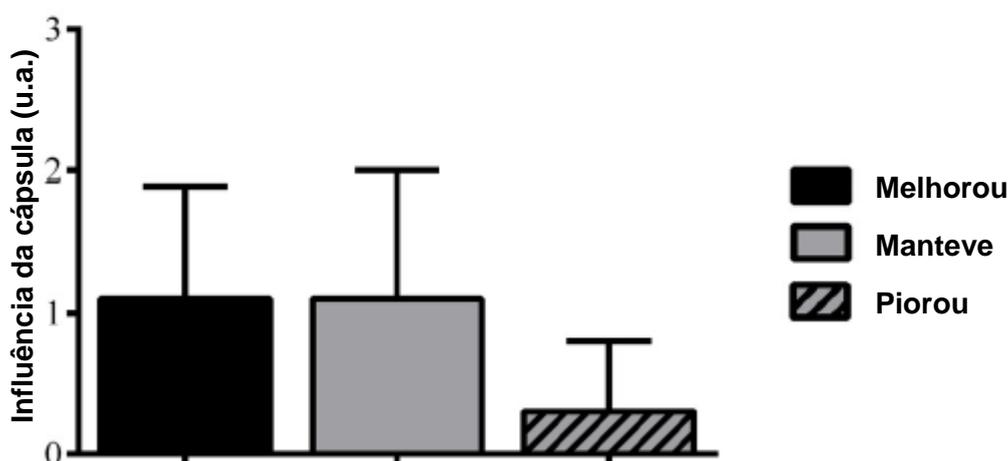


Figura 10. Pontuação em unidades arbitrárias de quanto as ciclistas acreditaram que as cápsulas influenciaram seu desempenho na sessão placebo aberto, separado em grupos das que melhoraram, mantiveram ou pioraram o desempenho no teste. Dados apresentados em média \pm desvio padrão.

Algumas ciclistas que melhoraram o desempenho relataram expectativas e sentimentos positivos relacionados ao placebo aberto e exercício (#9, #19, #6, #3), com claros relatos de crença nas informações fornecidas pela médica (#3) e foco mental nos potenciais efeitos benéficos das cápsulas de placebo (#19 e #6). No entanto, algumas ciclistas dentre as que melhoraram relataram que elas se sentiram mais cansadas (#24, #28) ou que não notaram nenhuma diferença com as cápsulas (#26) e que talvez tenham tido um desempenho pior (#10 e #30), enquanto outras até relataram que sentiram que o suplemento teve pouquíssimo efeito, porque sabiam que haviam recebido uma pílula contendo uma substância inerte (#7 e #17). De modo geral, essas observações sugerem que a expectativa pode não ser necessária para melhorar o desempenho com placebo aberto e que esse efeito é inconsciente, pelo menos para alguns indivíduos. Observou-se dois motivos claros relatados pelas 4 ciclistas que pioraram seu desempenho (#27, #2, #14, #5), um era que elas se sentiram mais cansadas (#2, #5) e outro que tinham uma expectativa negativa em relação à intervenção, uma vez que receberam um placebo (#27, #14). Das 13 ciclistas que não mostraram nenhuma mudança no desempenho, houve relatos semelhantes sobre a incapacidade de observar diferenças (#11, #29, #15, #18)

e a falta de expectativa em relação à intervenção (#20, #4, #12, #22), embora também tenha havido alguns relatos de expectativa positiva (#13, #23) e mentalização (#25).

Tabela 3 - Identificação da participante, diferença no tempo de contrarrelógio com placebo aberto comparado ao controle (Δ TCR), respostas à questão 2 do questionário pós-teste (Q2: “Quanto você acredita que seu desempenho foi influenciado pelo suplemento?”) e os motivos.

ID	Δ TCR (s)	Q2	Motivo
Melhorou			
9	-4,15	2	Me senti mais apta para percorrer o 1km no tempo determinado.
24	-3,71	1	Hoje sentia-me cansada, com dor nas pernas do treino de ontem. Tentei pedalar poupando-me no início.
7	-3,34	1	Por que eu sei (ou acredito) que contém uma substância inerte.
17	-3,09	1	Pelo fato de saber que a substância era inerte.
19	-2,50	2	Durante o exercício, mais ou menos na metade, lembrei dos comprimidos que havia tomado, vi a cor e o formato deles na minha cabeça e mentalizei que me fariam ficar mais "poderosa".
28	-2,49	1	Senti cansaço muscular durante.
26	-2,02	0	Não senti diferença com relação à primeira visita.
3	-1,95	2	Porque acreditei na explicação dos experimentos anteriores com atletas e pacientes.
6	-1,88	2	Coloquei na minha cabeça que o suplemento iria me ajudar, e fiquei pensando durante o teste que era benéfico, porém não sei se de fato me ajudou.
30	-1,77	0	Não vi diferença do primeiro teste para este no contrarrelógio, hoje achei que estava até pior.
10	-1,60	0	Porque sempre acho que a cada vez fui pior. Talvez por achar que já conhecia o esforço necessário e psicologicamente me pressionar para a linha de chegada.
Manteve			
25	-1,26	2	Durante o teste pensei que se é verdade que o placebo aberto funciona, então talvez houvesse alguma melhora, mas cheguei a pensar também que talvez não fosse um placebo. Outra coisa que pensei foi que talvez a equipe esperasse uma melhora e eu não queria decepcioná-los, então talvez tivesse dado o meu máximo para atender as expectativas da equipe.
11	-0,82	1	Não senti muita diferença do último teste.
29	-0,39	1	Senti um nível de cansaço semelhante a primeira sessão.
13	-0,36	3	Senti mais física e psicologicamente.
1	-0,32	1	Fui dormir tarde e estava cansada.
20	-0,24	0	Eu nunca acho que o desempenho é influenciado pelos suplementos, não tenho parâmetro.
4	-0,15	2	Porque sabia que não tinha nada químico, só acreditei na pesquisa.
12	-0,07	0	Acho que não deu tempo de agir.
15	0,06	1	Não tive sentimento que o teste ficou mais fácil.
21	0,32	1	Porque acredito que meu desempenho é facilmente afetado por outros fatores (alimentação, qualidade do sono, humor...).
18	0,53	1	Não senti nada diferente.
22	1,12	0	Se era inerte não tem porque ser influenciada, acho que não deu tempo de digestão também.
23	1,23	1	A princípio não acreditava/conhecia o efeito placebo. Acredito que após a explicação pré teste e os resultados apresentados possam ter mudado minha opinião anterior que seria de não ter qualquer efeito. Curiosa com os resultados.

Piorou			
27	1,49	0	Porque eu fui comunicada que o remédio era placebo!!
2	1,95	0	Me senti muito mais cansada que o primeiro teste.
14	2,07	1	Acho que o fato da médica ter informado que era placebo, psicologicamente não percebi nenhum efeito.
5	2,79	0	Tive a impressão de ter ficado mais cansada do que da 1ª vez que fiz o exercício.

6. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a demonstrar que o placebo aberto pode exercer função ergogênica, ao melhorar o desempenho esportivo das atletas estudadas. Em média, a melhora média de desempenho das ciclistas no teste contrarrelógio de 1 km foi de 0,7 segundo, quando comparado à sessão controle. Ainda assim, encontramos uma certa variabilidade na resposta ao placebo aberto, sendo que algumas atletas podem até diminuir o seu desempenho após tal intervenção. Apesar de 0,7 segundo parecer uma diferença pequena à primeira vista, vale lembrar que, para atletas, essa pode ser considerada uma diferença decisiva. Por exemplo, no campeonato mundial de ciclismo de pista da UCI (União Ciclística Internacional) de 2019, a diferença de tempo entre a primeira e a segunda colocadas na prova de contrarrelógio de 500 m foi de apenas 0,29 segundo, enquanto a diferença de 0,81 segundo representou a distância entre a primeira e a quinta colocadas. Não obstante nossas atletas não possam ser consideradas atletas de elite, nossos achados exploratórios sugerem que o desempenho esportivo possa ser incrementado no mundo real com o uso do placebo aberto, a se comprovar ou refutar em novos estudos.

Além deste, o único outro estudo a avaliar o efeito do placebo aberto no desempenho esportivo foi publicado recentemente por Swafford e colaboradores (2019). Esses pesquisadores demonstraram que o placebo aberto não foi capaz de melhorar a força, a ativação voluntária e a fadiga neuromuscular durante contrações voluntárias e involuntárias em homens e mulheres não treinados (Swafford et al., 2019). Uma possível explicação para os resultados diferentes aos obtidos em nosso estudo pode estar associada ao modo como o placebo aberto foi entregue. Enquanto priorizamos a entrega de uma informação positiva em relação ao placebo aberto e sugerimos às voluntárias que esperávamos desfechos positivos com a intervenção, Swafford e colaboradores (2019) informaram aos participantes que a cápsula entregue não continha nenhuma substância ativa, de modo que eles não deveriam sentir nenhum efeito, embora também tenham dito que a literatura indica que o placebo aberto pode melhorar a função e reduzir dores em ensaios clínicos. Além disso, as cápsulas entregues

no estudo de Swafford e colaboradores eram da cor azul, relacionada a efeitos calmantes, ao contrário das nossas cápsulas vermelhas, relacionadas a efeitos estimulantes. Tendo em vista as particularidades de ambos os estudos, não é de se surpreender que os resultados tenham sido diferentes, dado que o efeito placebo é influenciado por todo o contexto ambiental e psicossocial que tangencia a intervenção. Vale ressaltar que um ponto divergente do estudo de Swafford e colaboradores (2019) foi a amostra composta por homens e mulheres, enquanto que a nossa foi apenas composta por mulheres.

Dada a escassez de estudos com placebo aberto e desempenho esportivo, vale a contextualização de nossos achados comparando o placebo aberto com outros recursos ergogênicos já bem estudados. Aqui, cito alguns estudos realizados com suplementos ergogênicos em teste contrarrelógio de 1 km, bem como estudos da área médica que apresentaram desfechos clínicos positivos com placebo aberto.

Em estudo feito com ciclistas treinados do sexo masculino, a suplementação de 5 mg de cafeína por kg de peso resultou em aumento da potência média, além da diminuição no tempo para completar o teste contrarrelógio de 1 km em 3,1% (aproximadamente 2,3 segundos) quando comparado aos grupos placebo e controle, não havendo diferença entre estes dois últimos. O coeficiente de variação encontrado neste estudo foi de 1,24% (Wiles et al., 2006). A suplementação crônica por 4 semanas de beta-alanina resultou em diferença não significativa de 0,1 a 0,2 segundo no desempenho de ciclistas treinados em teste contrarrelógio de 1 km (Bellinger e Minahan, 2016), enquanto a suplementação com nitrato foi possivelmente prejudicial no desempenho de ciclistas em teste contrarrelógio de 1 km, aumentando o tempo em 0,4 segundo (Mcquillan et al., 2017). O coeficiente de variação encontrado para o tempo de contrarrelógio de 1 km neste estudo foi de 1,1%. Em outro estudo, ambos os protocolos de suplementação de 6 g ou 0,15 g de L-arginina/kg de peso não demonstraram melhora significativa no desempenho em teste contrarrelógio de 1 km realizados por ciclistas treinados (Hurst et al., 2014). Além disso, a suplementação de 20 g por dia de creatina durante 5 dias também não foi capaz de diminuir o tempo de contrarrelógio de 1 km de ciclistas amadores do sexo masculino (Nemezio et al., 2015). Esses achados sugerem que o

placebo aberto é uma intervenção que ocupa um lugar destacado como recurso ergogênico, tendo como perspectiva os resultados provenientes de suplementos nutricionais testados em contextos similares.

Na área médica, já existem diversos estudos demonstrando melhora em sintomas clínicos após a intervenção com o placebo aberto, como, por exemplo, na síndrome do intestino irritável (Kaptchuk et al., 2010), na dor lombar crônica (Grotle e Hagen, 2017), na rinite alérgica (Schaefer et al., 2016), na depressão (Kelley et al., 2012) e na fadiga relativa ao câncer (Hoenemeyer et al., 2018). Nesses estudos, observaram-se melhoras em 59% dos pacientes com síndrome do intestino irritável e em 74% dos pacientes com fadiga relativa ao câncer, proporções estas maiores do que os 39% aqui encontrados. No entanto, vale salientar que neste estudo avaliamos medidas objetivas de desempenho, enquanto que, nos estudos clínicos citados, foram avaliadas medidas subjetivas relacionadas aos sintomas das doenças. As medidas subjetivas, como as pontuações de sintomas, podem apresentar vieses devido, sobretudo, à tendência do participante em fornecer uma resposta que agrade o médico ou o pesquisador (Klitzman, 2007).

Apesar de não ter havido correlação entre a expectativa (questionário pós exercício) e a melhora de desempenho no teste contrarrelógio, várias ciclistas demonstraram terem tido expectativas positivas com a intervenção, sendo que duas do grupo que melhorou o desempenho reportaram mentalização para aumentar sua crença nas cápsulas recebidas. Uma delas (#19) declarou: “Durante o exercício, mais ou menos na metade do teste, eu relembrei das cápsulas que eu havia tomado, visualizei a cor e o formato delas na minha cabeça e imaginei que elas estavam me fazendo mais forte”. Outra ciclista (#6) comentou: “Eu coloquei na minha cabeça que o suplemento iria me ajudar, eu imaginei durante o teste que ele era benéfico”. Curiosamente, apesar de as melhoras de desempenho estarem de certa forma relacionadas às expectativas positivas de algumas das ciclistas do grupo que, de fato, melhoram o rendimento, também observamos aumento de desempenho em ciclistas deste grupo, que não reportaram otimismo algum com a cápsula de placebo ingerida. Uma delas (#7) afirmou que não sentiu que a cápsula tenha gerado algum benefício para o seu desempenho no teste, “porque eu sei (ou acreditei) que a cápsula continha

uma substância inerte”; outra (#17) citou pouca influência da cápsula: “porque eu sabia que era uma substância inerte”. Outras participantes que também melhoraram o seu desempenho no teste (#24: 3,4% e #28: 2,4%) relataram maior fadiga, mesmo tendo replicado fielmente, segundo elas, a rotina de treinos e dieta que precederam a sessão controle, demonstrando que a melhora de desempenho observada após o placebo aberto não dependeu em sua totalidade de expectativa positiva, corroborando outros estudos que também demonstraram melhoras na tolerância à dor (Amanzio e Benedetti, 1999) e no desempenho de ciclismo (Broelz et al., 2018) na ausência de expectativa.

De fato, existem estudos demonstrando efeito placebo de forma inconsciente (condicionamento) em respostas hormonais (Benedetti et al., 2003), imunológicas (Albring et al., 2012) e de dor, mesmo quando o paciente apresenta expectativas negativas, fato este que pode ser parcialmente explicado pelo clássico condicionamento Pavloviano.

Podemos especular também que algumas ciclistas tenham melhorado o seu desempenho devido, parcialmente, ao efeito de aprendizado cognitivo, outro mecanismo ligado ao efeito placebo que pode ser tão efetivo quanto o próprio condicionamento (Colloca e Benedetti, 2009). Nesse sentido, o uso sistemático de suplementos esportivos por algumas ciclistas poderia ter levado a uma resposta placebo, em linha com a ideia de que experiências prévias positivas levam ao reforço de expectativas, além de respostas inconscientes Pavlovianas (Benedetti, 2013). Vinte e seis das vinte e oito ciclistas declararam usarem pelo menos um suplemento esportivo, e as pontuações no questionário de crença em suplementos esportivos foram altas. Por outro lado, a melhora de desempenho no teste não foi associada à crença em suplementos (Hurst et al., 2017), tampouco ao grau de otimismo (Bandeira et al., 2002). Apesar de estudos demonstrarem que diversos fatores psicológicos, como otimismo e pessimismo, estão relacionados aos efeitos placebo e nocebo, respectivamente, em condições de analgesia (Corsi e Colloca, 2017), mais estudos são necessários a fim de elucidar os reais mecanismos psicobiológicos e ambientais responsáveis pela geração do efeito placebo, resultantes de intervenção com o placebo aberto no contexto esportivo.

É importante salientar que o placebo aberto pode não ser efetivo para todos que o recebem e que, na verdade, poderia até piorar o desempenho, ao que chamamos de efeito nocebo, conforme verificado com 4 ciclistas que pioraram o desempenho após a intervenção. Duas atletas entre as que pioraram reportaram mais fadiga. A participante #2 declarou: “Eu me senti muito mais cansada do que no primeiro teste”; e a participante #5 relatou: “Eu tive a impressão de estar mais cansada do que na primeira vez que eu fiz o teste (controle)”. Não foi possível determinar se estas ciclistas já estavam cansadas antes de iniciar o teste ou se essa percepção de fadiga foi apenas uma possível consequência do mal desempenho no teste. As duas ciclistas restantes que pioraram o desempenho no teste citaram falta de expectativa e que não sentiram influência das cápsulas ingeridas. A participante #27 justificou desse modo seu desempenho: “Porque me falaram que o suplemento era placebo!”; e a participante #14 relatou: “Eu acho que pelo fato da doutora ter me falado que era um placebo, psicologicamente, eu não percebi nenhum efeito”. Apesar de termos observado altas pontuações no teste de orientação de vida, vale lembrar que a interação de traços de personalidade (por exemplo, pessimismo) com a manipulação de expectativas poderia influenciar na resposta ao placebo, sendo que pessimistas tendem a criar mais expectativas negativas ao receberem um placebo aberto, quando comparados a pessoas otimistas (Geers et al., 2005).

De forma surpreendente, diversas ciclistas que reportaram os mesmos sentimentos negativos, na realidade, melhoraram o seu desempenho. Essa grande variabilidade inter-individual ao placebo aberto poderia ser explicada por diversos fatores, entre eles a resposta psicológica à informação recebida, antecedentes sociais e culturais, experiências e crenças prévias em intervenções alternativas. Previamente, demonstramos um efeito nocebo quando o indivíduo acreditou que tomou uma substância inerte (Saunders et al., 2017), apesar de existirem achados controversos (Broelz et al., 2018).

Os nossos resultados ilustram, ainda, a complexidade da interação pesquisador-participante (Benedetti, 2013), e como o ambiente psicossocial modula esse relacionamento. É necessário que se investigue de forma mais detalhada a relação da crença e da expectativa sobre a resposta ao placebo

aberto e todos os fatores que contribuem para essa interação nos resultados de desempenho.

Em nosso protocolo, forneceu-se uma explicação sobre o conceito do placebo, para se asseverar que a participante entendeu o que ela estaria ingerindo (ou seja, uma substância inerte, não ativa). Além disso, optou-se por implementar uma expectativa positiva, ou realista, sobre o placebo aberto, sugerindo que o efeito placebo é genuíno, e que por mais que uma postura otimista pudesse otimizá-lo, esta não seria necessária, pois poderia ocorrer uma resposta inconsciente, independente de crenças e expectativas (Kaptchuk et al., 2010). Além disso, a apresentação da intervenção foi feita por uma médica de jaleco, para aumentar a confiança da ciclista na informação recebida (Landry et al., 2013). É possível que os resultados fossem diferentes noutro cenário em que, por exemplo, não fosse fornecida nenhuma informação sobre o efeito placebo ou expectativa positiva. Não obstante, há estudos que demonstram que a resposta ao placebo aberto ocorre independentemente do fornecimento de informações sobre o que é o efeito placebo, ou de geração de expectativas positivas (Schaefer et al., 2018); e que a informação sobre o placebo aberto dada tanto de forma resumida quanto de forma mais completa gera as mesmas respostas em diminuição de dor (Schneider et al., 2020). Vale ressaltar que, no estudo de Schneider e colaboradores, utilizou-se o mesmo protocolo de entrega do placebo aberto que utilizamos em nosso estudo.

Os achados do nosso estudo são inéditos, porém preliminares, e por isso geram novos questionamentos e hipóteses, de modo que novos estudos são necessários para investigar os efeitos do placebo aberto sobre o desempenho esportivo.

É de grande importância que os próximos estudos sejam desenhados a fim de determinar não só a melhora ou não do desempenho com o placebo aberto, mas também quais são os principais fatores que interferem nessa resposta, tais como: formato de intervenção, modalidade esportiva, intensidade e duração do protocolo, nível de treinamento, sexo, perfil psicológico, etc. Para se garantir um melhor entendimento dos mecanismos por trás da resposta ao placebo aberto, recomenda-se que os próximos estudos avaliem desde medidas psicossociais (traços de personalidade, nível de educação, crença em

suplementos) e fisiológicas (lactato sanguíneo, utilização de oxigênio, frequência cardíaca, catecolaminas) até técnicas de varredura, do tipo “*omics*” (proteômica, metabolômica), e também examinem atividade cerebral (técnicas de neuroimagem). Além disso, é importante investigar quais são os fatores que poderiam prever respostas negativas, nulas ou positivas após intervenção com placebo aberto (Saito et al., 2020). Também seria relevante determinar se responsivos e não-responsivos apresentam respostas consistentes ao placebo aberto em testes físicos repetidos, ou seja, determinar a variabilidade intra-individual a essa intervenção, pois isso permitiria explorarmos características comuns que predizem a melhora de desempenho, levando-nos a uma eventual prescrição mais individualizada.

Esse estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, não implementamos um controle das fases do ciclo menstrual. Apesar disso, uma revisão sistemática com meta-análise incluindo 78 estudos demonstrou um efeito apenas trivial da fase do ciclo menstrual, particularmente a fase folicular inicial, no desempenho, com uma grande variabilidade entre os estudos, em parte, por conta de fatores metodológicos, como número amostral pequeno e amostras não homogêneas. Porém, reconhecemos a ausência de controle das fases para o ciclo menstrual como limitação pois, como lembram os autores da revisão, quando se trata de atletas de elite, qualquer diferença marginal pode ter relevância (McNulty et al., 2020). Outra limitação foi a falta de uma segunda familiarização ao teste contrarrelógio, impossibilitando a determinação da variabilidade do teste. Esse seria um dado valioso, já que não existe na literatura dados de variabilidade de teste contrarrelógio de 1 km em ciclistas mulheres. Para determinação da variabilidade, utilizamos valores de estudos prévios, segundo recomendação prévia (Paton e Hopkins, 2006; Bellinger e Minahan, 2014; Swinton et al., 2018). Vale ressaltar que, no geral, testes contrarrelógio apresentam maior confiabilidade quando comparados aos testes até a exaustão, sendo que estes, quando realizados em intensidades submáximas particularmente, podem apresentar um coeficiente de variação acima de 10%, enquanto que aqueles apresentam coeficientes de variação abaixo de 5% (Jeukendrup et al., 1996), o que justifica nossa escolha do teste. Além disso, aplicamos apenas um recordatório alimentar e solicitamos às participantes que seguissem a mesma

dieta, sem, contudo, provê-la ou controlá-la, o que poderia ser visto como outra limitação. Todas essas decisões foram tomadas conscientemente, sopesando a viabilidade do estudo, que envolvia o aceite das atletas em participarem de todos os procedimentos experimentais com aderência, motivação e num curto espaço de tempo (dada a celeridade com que conduzimos este estudo preliminar, de modo a assegurar o ineditismo dos dados), e o controle interno de variáveis. Embora reconheçamos as limitações metodológicas impostas por nossas decisões, acreditamos que nossos achados sejam críveis e válidos. Contudo, estudos futuros com um maior rigor de controle de variáveis necessitam comprovar os nossos resultados. Finalmente, as presentes conclusões são confinadas a ciclistas treinadas do sexo feminino, com características psicobiológicas similares e inseridas num contexto ambiental também semelhante. A capacidade de generalização dos nossos achados depende da investigação de novos grupos de atletas, como variação em características de modalidade, nível de treinamento, demográficas e biológicas.

7. CONCLUSÕES

Esse estudo preliminar sugere que o placebo aberto poderia ser uma ferramenta eficaz para melhorar o desempenho esportivo, dado que a sua administração melhorou o desempenho em teste contrarrelógio de 1 km em ciclistas mulheres treinadas. Houve uma variabilidade inter-individual à intervenção, sendo que algumas atletas até pioraram o desempenho. Parece que a expectativa tem algum papel tanto na melhora quanto na piora do desempenho, mas ela por si só não explica todas as mudanças no desempenho. Embora o placebo aberto possa se firmar como um novo recurso ergogênico eticamente aceitável, diversas lacunas precisam ser suplantadas para que essa intervenção seja considerada como tal. Assim, o placebo aberto deve ser considerado de forma cautelosa entre os treinadores e praticantes, até que novos estudos determinem sua eficácia em diferentes contextos, populações e modalidades, bem como os mecanismos psicológicos, biológicos e comportamentais por trás das eventuais mudanças de desempenho, ou ausência delas, com este tipo de intervenção.

ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE TREINAMENTO – CICLISTAS
INFORMAÇÕES GERAIS

1. Nome: _____

2. Email: _____

3. Data de nascimento: ___/___/___

4. Sexo:

Feminino

Masculino

5. Profissão: _____

6. Em escala de 1 a 5 o quão fisicamente intenso é o seu trabalho?

Sedentário

Pouco ativo

Moderadamente ativo

Ativo

Muito ativo

TREINAMENTO ATUAL DE CICLISMO

As perguntas a seguir são referentes ao treinamento realizado no último ano.

1. Você se classifica como um:

- Ciclista profissional
- Ciclista amador
- Ciclista recreacional
- Outro: _____

2. Dedicção exclusiva ao ciclismo?

- SIM
- NÃO

3. Qual é seu nível?

- Regional
- Estadual
- Nacional
- Continental/ Pan americano
- Mundial/ Olímpico
- Não participo de competições

4. Em qual categoria você compete?

5. Qual é a sua modalidade:

	Principal	Secundária	N/A
Ciclismo de estrada			
Mountain bike			
BMX			
Pista			
Triatlo			

6. Qual é sua especialidade?

- Velocista/Sprinter
- Contrarrelogista
- Escalador
- Passista
- BMX racing
- BMX manobras
- MTB cross country XCO
- MTB maratona - XCM
- MTB downhill
- Gregário
- Outro _____

7. Citar as três melhores competições na qual você competiu no último ano:

Competição	Nível da competição	Tipo de prova	Sua categoria	Sua função/ especialidade

8. Você realiza os seus treinos de ciclismo por conta própria ou supervisionado por um técnico/profissional?

- Treino por conta própria
- Treino supervisionado por um técnico/profissional

9. Indique a modalidade principal e a secundária de treinamento:

Se você não pratica mais de uma modalidade, selecione "Não se aplica" aquela que não é praticada

	Principal	Secundária	N/A
<u>Longa distância – Baixa intensidade</u> (Longa duração, alta quilometragem percorrida e ritmo constante)			
<u>Distância média – Intensidade média</u> (Treino com tiros intermediários, simulação de fuga e ataques, intervalos para recuperação é curto e ativo)			
<u>Curta distância – Alta intensidade</u> (Treino com muitos tiros, simulação de partidas, saltos, intervalos para descanso)			

10. Numa semana típica, quantos dias você treina

	1	2	3	4	5	6	7
Longa distância – Baixa intensidade							
Distância média – Intensidade média							
Curta distância – Alta intensidade							

11. Um treino típico dura quantas horas?

	<1 h	1-2 h	2-3 h	3-4 h	4- 5 h	>5 h
Longa distância – Baixa intensidade						
Distância média – Intensidade média						
Curta distância – Alta intensidade						

12. Quantas horas por semana você treina?

	<5 h	5-10 h	10-15 h	15-20 h	>20 h
Longa distância – Baixa intensidade					
Distância média – Intensidade média					
Curta distância – Alta intensidade					

13. Quantos quilômetros por semana você treina?

	<50 km	50-100km	100-150km	150-200km	200-250km	>250 km
Longa distância – Baixa intensidade						
Distância média – Intensidade média						
Curta distância – Alta intensidade						

ANEXO B - Questionário de Suplementação**Consumo Atual**

As perguntas a seguir se referem ao consumo atual de suplementos.

1- Você usa suplementos alimentares: Sim Não

2- Se sim, quais deles?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Whey Protein | <input type="checkbox"/> Creatina | <input type="checkbox"/> Cafeína |
| <input type="checkbox"/> Beta Alanina | <input type="checkbox"/> Bicarbonato de Sódio | <input type="checkbox"/> Glutamina |
| <input type="checkbox"/> Aminoácidos | <input type="checkbox"/> Bebidas Energéticas (Red Bull, etc) | |
| <input type="checkbox"/> Efedrina | <input type="checkbox"/> Taurina | <input type="checkbox"/> Piruvato |
| <input type="checkbox"/> Bebidas Esportivas (Gatorade, Powerade, etc) | | <input type="checkbox"/> Multivitamínicos |
| <input type="checkbox"/> Zinco | <input type="checkbox"/> Ginseng | <input type="checkbox"/> Vitamina E |
| <input type="checkbox"/> Vitamina C | <input type="checkbox"/> Vitamina D | <input type="checkbox"/> Vitamina A |
| <input type="checkbox"/> Multivitamínicos com minerais | | <input type="checkbox"/> Ferro |
| <input type="checkbox"/> Cálcio | <input type="checkbox"/> Equinácea | <input type="checkbox"/> BCAA |
| <input type="checkbox"/> Extrato de chá verde | <input type="checkbox"/> Queimadores de gordura | <input type="checkbox"/> Maltodextrina |
| <input type="checkbox"/> Outros: | | |

3- Tendo em vista os suplementos acima, você agora/ainda se considera como um usuário de suplementos?

Sim Não

PERGUNTAS ADICIONAIS

1- De que fonte você recebeu informações sobre suplementos esportivos?

- Médico
- Farmacêutico
- Nutricionista
- Educador Físico
- Amigo Atleta
- Família
- Artigos científicos
- Amigo
- Internet
- Revista
- Televisão
- Outros: _____

2- O que influencia sua decisão ao selecionar um suplemento?

- Preço
- Marca
- Propaganda
- Disponibilidade
- Recomendação
- Benefícios de desempenho
- Risco de consumo de substância contaminada ou proibida
- Outro: _____

3- Você acha que o uso de suplementos esportivos é uma parte essencial do esporte competitivo?

- Definitivamente
- Provavelmente
- Talvez
- Eu não sei

Não

Definitivamente não

4- Você acha que sabe o suficiente sobre os diferentes produtos disponíveis e seu uso?

Definitivamente

Provavelmente

Talvez

Eu não sei

Não

Definitivamente não

5- Quais suplementos você gostaria de saber mais a respeito?

6- Você tem outros comentários a fazer sobre o uso de suplementos desportivos no esporte? Poderia ser uma opinião, um problema, uma aversão, um fascínio, etc

ANEXO C - QUESTIONÁRIO PÓS-EXERCÍCIO

1. O suplemento que você recebeu continha uma substância inerte. Você acreditou que o suplemento que você recebeu conteria uma substância inerte?

- a. Sim
- b. Não
 - i. Se não, por quê?

2. Quanto você acredita que seu desempenho foi influenciado pelo suplemento?

Nada Pouco Moderadamente Muito Extremamente

3. Por quê?

ANEXO D - TESTE DE ORIENTAÇÃO DA VIDA (TOV-R)

INSTRUÇÕES

Circule a resposta às questões abaixo a respeito de você, indicando o seu grau de acordo, segundo a seguinte escala:

Discordo totalmente	Discordo	Neutro	Concordo	Concordo totalmente
0	1	2	3	4

Seja a mais sincera possível e procure não deixar sua resposta a uma questão influenciar suas respostas às outras questões. Não há respostas certas nem erradas.

1. **Nos momentos de dificuldade, geralmente eu espero que aconteça o melhor.** 0 1 2 3 4
2. É fácil para mim relaxar. 0 1 2 3 4
3. **Se alguma coisa de ruim pode acontecer comigo, vai acontecer com certeza.** 0 1 2 3 4
4. **Eu sou sempre otimista com relação ao meu futuro.** 0 1 2 3 4
5. Eu gosto muito da companhia de meus amigos e amigas. 0 1 2 3 4
6. É importante para mim manter-me em atividade. 0 1 2 3 4
7. **Quase nunca eu espero que as coisas funcionem como eu desejaria.** 0 1 2 3 4
8. Eu não me zango facilmente. 0 1 2 3 4
9. **Raramente eu espero que coisas boas aconteçam comigo.** 0 1 2 3 4
10. **De maneira geral, eu espero que me aconteçam mais coisas boas do que coisas ruins.** 0 1 2 3 4

ANEXO E - ESCALA DE CRENÇA EM SUPLEMENTOS ESPORTIVOS

INSTRUÇÕES

Circule a resposta às questões abaixo a respeito de você, indicando o seu grau de acordo, segundo a seguinte escala:

Discordo totalmente	Discordo	Discordo levemente	Concordo levemente	Concordo	Concordo totalmente
1	2	3	4	5	6

- | | | | | | | | |
|-----|--|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Suplementos melhoram meu desempenho | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. | Suplementos são necessários para que eu seja competitivo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. | Suplementos aumentam minha confiança | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. | Minhas chances de ganhar aumentam quando uso suplementos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5. | Suplementos me ajudam a perceber meu potencial | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. | Suplementos melhoram a qualidade do meu treinamento | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7. | Os atletas que usam suplementos são geralmente os que ganham medalhas em campeonatos importantes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8. | Suplementos fornecem uma melhoria maior em comparação com uma dieta saudável | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9. | Usar suplementos é como ter os melhores equipamentos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. | O treinamento aumenta a necessidade de usar suplementos | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

ANEXO F – ARTIGO “Is open-label placebo a new ergogenic aid? A Commentary on existing studies and guidelines for future research”

Sports Medicine
<https://doi.org/10.1007/s40279-020-01285-w>

COMMENTARY



Is Open-Label Placebo a New Ergogenic Aid? A Commentary on Existing Studies and Guidelines for Future Research

Tiemi Saito¹ · Gabriel Barreto¹ · Bryan Saunders^{1,2} · Bruno Gualano^{1,3}

© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

The placebo effect has been defined as a genuine psychobiological response that arises from the belief that a positive intervention has been received. However, the notion that belief in an active treatment is necessary to elicit a placebo effect has been challenged. Recent data show that placebo effects may occur even when individuals are openly informed that they are receiving an inert treatment, the so-called open-label placebo. In fact, clinical studies have shown improvements in disease symptoms in patients who underwent an open-label placebo intervention. Now, the application of open-label placebo is attracting interest among the sports science community. Open-label placebo could be a useful and ethically permitted tool to improve exercise performance when applied in combination with other legal ergogenic aids (e.g., nutritional supplements) and/or in place of illegal substances (e.g., anabolic steroids). However, independent laboratories recently investigated the effects of open-label placebo on exercise performance with contrasting results, suggesting that there is much more research required before widespread implementation of open-label placebo in the field of sport and exercise can be justified. Herein we discuss the emerging science on open-label placebo interventions from a clinical setting to sports science. Moreover, we propose a research agenda for investigations on open-label placebo in sports and exercise sciences by covering the main gaps in the field. Addressing the research agenda put forward will help to advance our understanding of this intriguing topic.

1 Introduction

Traditionally, the placebo effect has been defined as a genuine psychobiological response that arises from the belief that a positive intervention has been received [1]. Cumulative evidence in sport and exercise science suggests that placebo effects can improve sport performance [2]. A seminal study showed a linear association between improvements in cycling performance and deceptive administration of

placebo insinuated to be moderate and high doses of caffeine [3]. More recently, a systematic review showed that placebo effects can have small to moderate effects on exercise outcomes ($d=0.36$), and these effects can be separated into nutritional ($d=0.35$) and mechanical ($d=0.47$) ergogenic aids [4]. The size of this effect may provide a significant competitive advantage in the real world. Interestingly, even larger placebo effects ($d=1.44$) were found when participants were led to believe they were given banned performance enhancing ergogenic aids, such as anabolic steroids. Thus, there appears to be a consensus that the placebo effect can, at least in part, explain improvements in exercise performance following an intervention, particularly when expectation in the given intervention is high.

There is novel evidence that placebo effects may occur even when individuals are openly told that they are receiving nothing but an inert treatment, a new intervention that has been termed open-label placebo or honest-placebo, given its “non-deceptive” form of administration. Open-label placebo effects are intriguing for practitioners and scientists, as they challenge the notion—and the common sense—that the placebo effect is all about belief in the intervention. This is a hot topic in the clinical setting but has rapidly reached sports

Tiemi Saito and Gabriel Barreto contributed equally.

✉ Bruno Gualano
gualano@usp.br

¹ Applied Physiology and Nutrition Research Group, School of Physical Education and Sport, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo, SP CEP: 01246903, Brazil

² Institute of Orthopaedics and Traumatology, Faculty of Medicine FMUSP, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Food Research Center (FoRC), University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Key Points

An open-label placebo intervention, when individuals are openly told that they are receiving an inert treatment, has been shown to improve disease symptoms of clinical populations.

Open-label placebo has recently been implemented in sport and exercise studies, with contrasting results on exercise performance.

It is imperative that further well-designed studies are conducted to elucidate the true ergogenic potential of open-label placebo and the associated mechanisms.

and exercise science, with the first studies published in the area showing conflicting findings. In this commentary, we aim to concisely assess the emerging science on open-label placebo interventions in clinical settings and, more recently, in sports and exercise. Moreover, we propose a research agenda for investigations on open-label placebo in sports and exercise sciences by covering the main gaps in the field.

2 Are Just the “Believers” Subjected to the Placebo Effect?

Belief that a positive treatment may be received (as is the case in double-blind investigation models) has been considered necessary for eliciting the placebo effect. We have shown that the belief an active treatment has been received (e.g., took placebo/thought caffeine) can elicit ergogenic effects of comparable magnitude to the active substance itself [5]. In this double-blind study, we showed that trained cyclists who believed they had ingested caffeine while ingesting placebo improved performance compared to a control session to a similar extent to the overall effect of caffeine supplementation on exercise, whereas correct identification of placebo led to impairments in performance (nocebo effect). Furthermore, correct identification of caffeine improved cycling performance to a greater extent than the overall effect of caffeine. Lessons learned from these studies suggest that an individual’s belief in whether they have received an active intervention or not can greatly impact their subsequent exercise performance.

This notion that belief in an active treatment is necessary to elicit a placebo effect has been increasingly challenged. Evidence suggests that placebo responses can be learned through a Pavlovian-like process termed “pre-conditioning”. This mechanism of placebo effect was described in seminal studies led by Professor Fabrizio Benedetti, who showed

that giving volunteers several doses of a real painkiller, or surreptitiously reducing the strength of experimental pain, makes subsequent placebo responses to the same stimulus stronger and more consistent [6, 7]. In some conditions, such pre-conditioned responses can outweigh treatment expectations. An interesting study showed that, following four sessions of pre-conditioning, an inert cream reduced pain in participants even when they knew it was a placebo [8]. But, perhaps, the most solid recent piece of evidence that placebo effects may take place independent of expectation in the active intervention has come from the pioneering studies led by Prof. Kaptchuk’s group. Collectively, such studies have shown improvements in disease symptoms of clinical populations, including irritable bowel syndrome and depression [9, 10], when patients were openly informed that they were receiving an inactive treatment (i.e., sugar pills) along with an explanation of the research behind why these might help them. Of relevance, independent groups have replicated and extended these data [11, 12], reporting improvements in symptoms of patients suffering from allergic rhinitis and fatigue-related cancer who knowingly took sugar pills. These remarkable—and somewhat surprising—findings have reverberated worldwide and prompted a *Nature* editorial entitled, “Honest fakery” [13], covering the potential application of open-label placebos in a clinical setting. The application of open-label placebo is now attracting interest among the sports science community.

3 Believe It or Not: Open-Label Placebo has Reached Sports Science

Two independent laboratories have recently investigated the effects of open-label placebo on exercise performance with contrasting results (Table 1). Swafford et al. [14] showed that open-label placebo did not improve strength, voluntary activation or neuromuscular fatigue during maximum voluntary and involuntary contractions in untrained men and women. In contrast, data from our research group showed that open-label placebo significantly improved 1-km cycling time-trial performance by an average of 0.7% in trained female cyclists [15]. This improvement compares favourably to those shown with ergogenic supplements and is likely of great importance in a competitive setting since medal rankings in several Olympic events—such as the 1-km time trial as part of the Omnium—are separated by less than 0.5%.

The underlying reasons for the discrepancy in results between our data and those of Swafford et al. [14] could be attributed to the manner in which the intervention was delivered (Table 1). Swafford et al. [14] informed their participants that the capsule provided did not contain an active ingredient and that they should not expect to feel any effects, but that open-label placebo has been shown to enhance

Table 1 Methodological details of the two studies to date investigating the effect of open-label placebo on exercise outcomes

Study	Sample	Intervention		Exercise tests	Measures	Results
		Instructions	Capsules			
Saunders et al. [15]	Twenty-eight trained female cyclists	4-point OLP intervention	Two red and white capsules	1-km cycling time-trial	TTC MPO HR Lactate RPE	-0.7% ($p=0.039$) +1.9% ($p=0.01$) No effect No effect No effect
Swafford et al. [14]	Eleven male and ten female untrained healthy individuals	Neutral reinforcement	Blue capsule	Isometric torque testing	Peak torque Involuntary strength Subjective energy	No effect No effect No effect

OLP open-label placebo, MPO mean power output, HR heart rate, TTC time to completion, RPE ratings of perceived exertion

function and reduce pain in clinical trials, before requiring them to ingest one blue-coloured capsule, a colour related to a calming effect. The information provided in our study differed in that patients were explicitly told that they could benefit from open-label placebo via a short presentation containing positive, evidence-based data, and that the potential benefit could be “automatic” (i.e., unconscious, irrespective of their belief in the placebo effect). They were then required to ingest two red and white capsules, a colour related to stimulant-like effects. These contrasting results appear less surprising considering that the placebo effect arises from favourable environmental and psychosocial contexts surrounding the intervention, and the benefits gained from open-label placebo, it appears, rely on these same principles.

Demonstration that open-label placebo fosters genuine effects does not necessarily mean that expectation is irrelevant to the placebo effects. Although individuals knew the substance was inert, positive expectancy in the open-label placebo intervention remained. In other words, we likely succeeded in eliminating faith (or expectation) in the substance, but not in the intervention, since several athletes remained expectant in improving performance after receiving open-label placebo. For example, one of the cyclists who improved performance by 2.5 s stated that “During the exercise, more or less halfway, I remembered the tablets that I had taken, I saw the colour and the shape of them in my head and imagined that they were making me more ‘powerful’”. Conversely, some individuals who reported null or negative expectations in performing better improved performance regardless, suggesting that expectation may not always be necessary to benefit from open-label placebo. This was the case of an athlete who believed that they had achieved a worse performance after open-label placebo “because of the fact I knew it was an inert substance”; despite the negative feeling, she, in fact, improved time-trial performance by 3.34 s. In spite of the overall positive effect of open-label placebo in our study, four (14%) individuals worsened performance suggesting that open-label placebo can also elicit a nocebo response, a negative effect brought about an inert

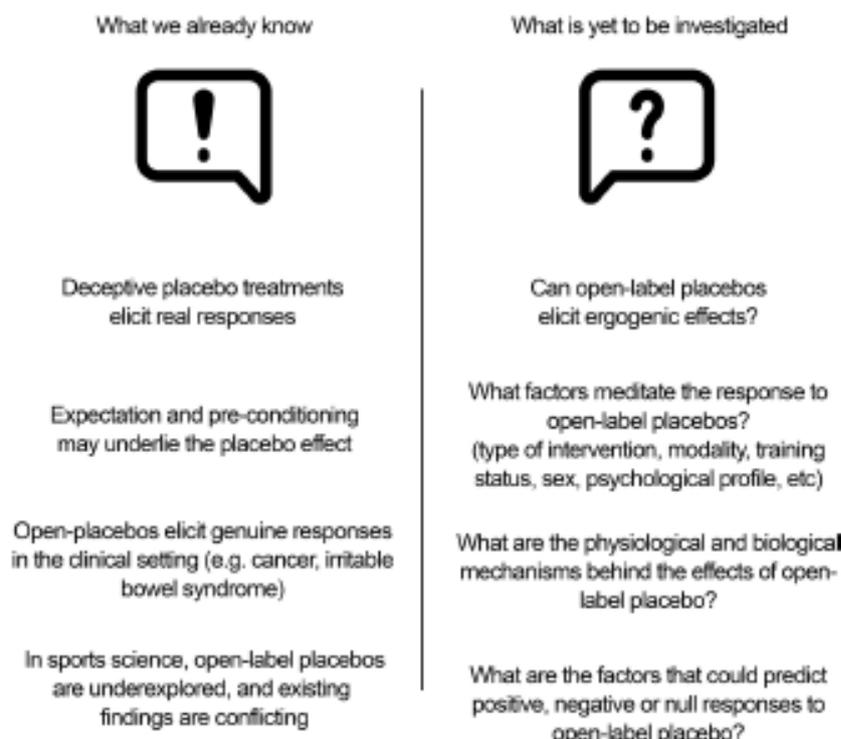
substance. Interestingly, none of the four athletes for whom open-label placebo was ergolytic had positive expectations, with two directly citing a lack of expectancy. One of them who worsened performance by 2.07 s declared that “I think the fact that the medic told me it was a placebo, psychologically I didn’t notice an effect”.

4 Perspectives, Gaps and Research Agenda

Sports scientists have several experimental paradigms available to explore the placebo effect, which may vary in magnitude according to the approach adopted and its ability to manipulate the psychosocial environment. As open-label placebo removes all expectation in an active intervention, one may suggest that the placebo effect derived from this approach might be small as compared to that elicited by deceptive approaches (i.e., give placebo while telling the individual it is an active substance). The latter, however, might be considered unethical, particularly when applied in real-world conditions (i.e., as a therapeutic tool or as an ergogenic aid). The use of open-label placebo as a non-deceptive intervention may represent an ethically permissible technique to take advantage of the placebo effect in a clinical and applied practice. However, contrasting evidence regarding the efficacy of open-label placebo on exercise outcomes highlights the necessity for more research to better understand the underlying mechanisms for a performance improvement.

It is imperative that studies are well designed to determine the main contributing factors underlying the individual and general response to open-label placebo. Firstly, straightforward confirmatory investigations are required to determine whether an open-label placebo does indeed, on average, improve exercise performance and whether this is influenced by factors such as sex, athletic status (e.g., elite, trained and untrained individuals), or the type of exercise being performed (e.g., modality, intensity, duration). To ensure better understanding of the mechanisms behind a response, or non-response, physiological

Fig. 1 Overview of what is known about open-label placebo and what is yet to be investigated with particular reference to exercise outcomes



and biological measures should be included to address the mechanisms and pathways being activated to elicit these placebo responses. These should include standard physiological measurements (e.g., blood lactate, oxygen uptake, heart rate, ratings of perceived exertion) as well as more upstream mediators of performance such as catecholamines (e.g., adrenaline, noradrenaline, dopamine) or an “-omics” approach (e.g., proteomics, metabolomics), since these may be more informative as to the specific pathways that are being up or downregulated. Further research should include determination of psychosocial (e.g., personality, education level, supplement beliefs) and genetic traits (so-called “placebomics” in the context of placebo research) that could help predict an individual’s responsiveness to open-label placebo. Finally, further factors such as different environmental conditions (e.g., altitude, heat) or physiological states (e.g., fatigued, dehydrated) that may moderate open-label placebo effects could also be investigated.

Additional attention in future work should focus on the manner in which information is provided to the participants. In a clinical setting, several studies have used a four-point approach to an open-label placebo intervention, which might help generate positive expectations towards the treatment. This involves informing the participant that (1) the placebo effect is powerful; (2) the effect may arise from pre-conditioning; (3) belief can be important, but not necessary; and

(4) taking the pill is important. We suggest that open-label placebo studies in the area of sports and exercise address these points in a similar manner to allow for more robust and standardised comparisons, as we have done [15]. That notwithstanding, it would also be of interest to determine if the way in which information on open-label placebo is provided can influence subsequent exercise performance, and further studies should, thus, directly compare different approaches (i.e., neutral vs. positive vs. negative reinforcement) on the direction and magnitude of the open-label placebo response.

5 Conclusion

From a practical perspective, open-label placebo could be a useful and ethical tool to improve exercise performance—perhaps regardless of athletes’ beliefs?—when applied in combination with other legal ergogenic aids (e.g., nutritional supplements) and/or in place of illegal substances (e.g., anabolic steroids), but there is much more research to be done before the widespread implementation of open-label placebo in the field of sport and exercise can be justified (Fig. 1). Addressing the research agenda put forward in this commentary will help to advance our understanding of this intriguing topic.

Compliance with Ethical Standards

Funding Gabriel Barreto (2017/15314-1), Bryan Saunders (2016/50438-0 and 2017/04973-4) and Bruno Gualano (2017/13552-2) have been financially supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Conflict of Interest Tiemi Saito, Gabriel Barreto, Bryan Saunders and Bruno Gualano declare that they have no conflicts of interest relevant to the content of this commentary.

Authorship Contributions TS, GB, BS and BG wrote the first draft together, and all authors subsequently revised the original manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Clark VR, Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9):1642–7.
- Beedie C, Benedetti F, Barbiani D, Cameron E, Cohen E, Coleman D, et al. Consensus statement on placebo effects in sports and exercise: The need for conceptual clarity, methodological rigour, and the elucidation of neurobiological mechanisms. *Eur J Sport Sci.* 2018;18(10):1383–9.
- Beedie CJ, Stuart EM, Coleman DA, Foad AJ. Placebo effects of caffeine on cycling performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(12):2159–64.
- Hurst P, Schipof-Godart L, Szabo A, Raglin J, Hettinga F, Roelands B, et al. The placebo and nocebo effect on sports performance: a systematic review. *Eur J Sport Sci.* 2019;20:1–14.
- Saunders B, de Oliveira LF, da Silva RP, Painelli VS, Gonçalves LS, Yamaguchi G, et al. Placebo in sports nutrition: a proof-of-principle study involving caffeine supplementation. *Scand J Med Sci Sports.* 2017;27(11):1240–7.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci.* 1999;19(1):484–94.
- Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain.* 2006;124(1–2):126–33.
- Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(7):403–18.
- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15591.
- Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, Lipkin S, Fava M. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2012;81(5):312–4.
- Hoene Meyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, Fontaine KR. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):2784.
- Schaefer M, Harke R, Denke C. Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2016;85(6):373–4.
- Marchant J. Placebos: Honest fakery. *Nature.* 2016;535(7611):S14–S1515.
- Swafford AP, Kwon DP, MacLennan RJ, Fukuda DH, Stout JR, Stock MS. No acute effects of placebo or open-label placebo treatments on strength, voluntary activation, and neuromuscular fatigue. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(10):2327–38.
- Saunders B, Saito T, Klosterhoff R, de Oliveira LF, Barreto G, Perim P, et al. "I put it in my head that the supplement would help me": Open-placebo improves exercise performance in female cyclists. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222982.

REFERÊNCIAS

ALBRING, A., WENDT, L., BENSON, S., WITZKE, O., KRIBBEN, A., ENGLER, H., SCHEDLOWISK, M. Placebo effects on the immune response in humans: The role of learning and expectation. **Plos One**. v. 7, n. 11, e49477, 2012.

AMANZIO, M., BENEDETTI, F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. **The Journal of Neuroscience**. v. 19, n. 1, p. 484–94, 1999.

BANDEIRA, M., BEKOU, V., LOTT, K. S., TEIXEIRA, M. A., ROCHA, S. S. Validação transcultural do teste de orientação da vida (TOV-R). **Estudos de Psicologia (Natal)**. v. 7, p.251–8, 2002.

BEEDIE, C. J., FOAD, A. J., COLEMAN, D. A. Identification of placebo responsive participants in 40km laboratory cycling performance. **Journal of Sports Science & Medicine**. v. 7, n. 1, p. 166–75, 2008.

BEEDIE, C. J., FOAD, A. J., HURST, P. Capitalizing on the placebo component of treatments. **Current Sports Medicine Reports**. v.14, n.4, p.284-7, 2015.

BELLINGER, P. M., MINAHAN, C. L. Reproducibility of a laboratory based 1-km wattbike cycling time trial in competitive cyclists. **Journal of Science and Cycling**. v. 3, n. 3, p. 23–8, 2014.

BELLINGER, P. M., MINAHAN, C. L. The effect of beta-alanine supplementation on cycling time trials of different length. **European Journal of Sports Science**. v. 16, n. 7, p. 829–36, 2016.

BENEDETTI, F., MAYBERG, H. S., WAGER, T. D., STOHLER, C. S., ZUBIETA, J. K. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. **The Journal of Neuroscience**. v. 25, n. 45, p. 10390–10402, 2005.

BENEDETTI, F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. **Physiological Reviews**. v. 93, n. 3, p. 1207–46, 2013.

BENEDETTI, F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. **Neuron**. v. 84, 2014.

BENEDETTI, F., POLLO, A., COLLOCA, L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? **The Journal of Neuroscience**. v. 27, n. 44, p. 11934–9, 2007.

BENEDETTI, F., POLLO, A., LOPIANO, L., LANOTTE, M., VIGHETTI, S., RAINERO, I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. **Journal of Neuroscience**. v. 23, p.4315–23, 2003.

BÉRDI, M., KÖTELES, F., SZABO, A., BÁRDOS, G. Placebo effects in sport and exercise: a meta-analysis. **European Journal of Mental Health**. v. 6, p. 196-212, 2011.

BROELZ, E. K., WOLF, S., SCHNEEWEISS, P., NIESS, A. M., ENCK, P., WEIMER, K. Increasing effort without noticing: A randomized controlled pilot study about the ergogenic placebo effect in endurance athletes and the role of supplement salience. **Plos One**. v. 13, n. 6, p. e0198388, 2018.

CARVALHO, C., CAETANO, J. M., CUNHA, L., REBOUTA, P., KAPTCHUK, T. J., KIRSCH, I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. **Pain**. v. 157, p. 2766-72, 2016.

COLLOCA, L., BENEDETTI, F. Placebo analgesia induced by social observational learning. **Pain**. v. 144, n. 1–2, p. 28–34, 2009.

CORSI, N. & COLLOCA, L. Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. **Frontiers in Psychology**. v. 8, p. 308, 2017.

FINNISS, D. G., KAPTHUCK, T. J., MILLER, F.; BENEDETTI, F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. **Lancet**. v. 375, p. 686-95, 2010.

GEERS, A. L., HELFER, S. G., KOSBAB, K., WEILAND, P. E., LANDRY, S. J. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 58, n. 2, p.121-7, 2005.

GROTLE, M., HAGEN, K. B. Placebo pills provided without deception may help to reduce pain and disability in people with chronic low back pain. **Journal of Physiotherapy**. v. 63, n. 3, p. 183-, 2017.

HALL, K. T., LOSCALZO, J., KAPTCHUK, T. J. Genetics and the placebo effect: the placeboome. **Trends in Molecular Medicine**. v. 21, n. 5, p. 285-94, 2015.

HOENEMEYER, T. W., KAPTCHUK, T. J., MEHTA, T. S., FONTAINE, K. R. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. **Scientific Reports**. v. 8, n. 1, p. 2784, 2018.

HURST, H. T., SINCLAIR, J. K. & BEENHAM, M. Influence of absolute versus relative l-arginine dosage on 1 km and 16.1 km time trial performance in trained cyclists. **Journal of Science and Cycling**. v.3, n.1, p.2-8, 2014.

HURST, P., FOAD, A., COLEMAN, D., BEEDIE, C. Athletes intending to use sports supplements are more likely to respond to a placebo. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 49, n. 9, p.1877–83, 2017.

HURST, P., FOAD, A., COLEMAN, D., BEEDIE, C. Development and validation of the Sports Supplements Beliefs Scale. **Performance Enhancement & Health**. v. 5, n. 3, p. 89–97, 2017.

HURST, P., SCHIPHOF-GODART, L., HETTINGA, F. J., ROELANDS, B., BEEDIE, C. Improved 1000-m running performance and pacing strategy with caffeine and placebo: a balanced placebo design study. **International Journal of Sports Physiology and Performance**. v. 15, n. 4, p. 483-88, 2019.

HURST, P., SCHIPHOF-GODART, L., ZSABO, A., RAGLIN, J., HETTINGA, F., ROELANDS, B., LANE, A., FOAD, A., COLEMAN, D., BEEDIE, C. The placebo and nocebo effect on sports performance: a systematic review. **European Journal of Sport Science**. v. 20, n. 3, p. 279-292, 2020.

JEUKENDRUP, A., SARIS, W. H. M., BROUNS, F. J. P. H. & KESTER, A. D. M. A new validated endurance performance test. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 28, n. 2, p. 266-70, 1996.

KAPTCHUK, T. J., FRIEDLANDER, E., KELLEY, J. M., SANCHEZ, M. N., KOKKOTOU, E., SINGER, J. P., KOWALCZYKOWSKI, M., MILLER, F. G., KIRSCH, I., LEMBO, A. J. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. **Plos One**. v. 5, n. 12, p. e15591, 2010.

KELLEY, J. M., KAPTCHUK, T. J., CUSIN, C., LIPKIN, S., FAVA, M. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. **Psychotherapy and Psychosomatics**. v. 81, n. 5, p. 312–4, 2012.

KLITZMAN, R. Pleasing doctors: when it gets in the way. **BMJ**. v. 335, n. 7618, p. 514, 2007.

LANDRY, M., DORNELLES, A. C., HAYEK, G., DEICHMANN, R. E. Patient preferences for doctor attire: the white coat's place in the medical profession. **The Ochsner Journal**. v. 13, n. 3, p. 334–42, 2013.

LEVINE, J. D., GORDON, N. C., FIELDS, H. L. The mechanism of placebo analgesia. **The Lancet**, v. 2, p. 654-657, 1978.

MCLUNG, M. & COLLINS, D. "Because I know it will!": placebo effects of an ergogenic aid on athletic performance. **Journal of Sport & Exercise Psychology**. v.29, 382-394, 2007.

MCNULTY, K. L., ELLIOT-SALE, K. J., DOLAN, E., SWINTON, P. A., ANSDELL, P., GOODALL, S., THOMAS, K., HICKS, K. M. The effects of menstrual cycle phase on exercise performance in eumenorrhic women: a systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**. v. 50, p. 1813-27, 2020.

MCQUILLAN, J. A., DULSON, D. K., LAURSEN, P. B., KILDING, A. E. Dietary nitrate fails to improve 1 and 4 km cycling performance in highly trained cyclists. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**. v. 27, n. 3, p. 255–63, 2017.

NEMEZIO, K. M. A, BERTUZZI, R., CORREIA-OLIVEIRA, C. R., GUALANO, B., BISHOP, D. J., LIMA-SILVA, A. E. Effect of creatine loading on oxygen uptake during a 1-km cycling time trial. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 47, n.12, p. 2660–68, 2015.

PATON, C. D., HOPKINS, W. G. Variation in performance of elite cyclists from race to race. **European Journal of Sport Science**. v. 6, n. 1, p. 25–31, 2006.

ROHSENOW, D. J. & MARLATT, G. A. The balanced placebo design: methodological considerations. **Addictive Behaviors**. v. 6, p. 107-122, 1981.

SAITO, T., BARRETO, G., SAUNDERS, B., GUALANO, B. Is open-label placebo a new ergogenic aid? A commentary on existing studies and guidelines for future research. **Sports Medicine**. v. 50, n. 7, p. 1225-29, 2020.

SANDLER, A., BODFISH, J. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study. **Child Care Health and Development**. v. 34, p. 104–10, 2008.

SAUNDERS, B., DE OLIVEIRA, L. F., DA SILVA, R. P., PAINELLI, V. S., GONCALVES, L. S., YAMAGUCHI, G., MUTTI, T., MACIEL, E., ROSCHEL, H., ARTIOLI, G. G., GUALANO, B. Placebo in sports nutrition: a proof-of-principle study involving caffeine supplementation. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. v. 27, n. 11, p. 1240–7, 2017.

SAUNDERS, B., SALE, C., HARRIS, R. C., SUNDERLAND, C. Sodium bicarbonate and high-intensity-cycling capacity: variability in responses. **International Journal of Sports Physiology and Performance**. v. 9, n. 4, p. 627–32, 2014.

SCHAEFER, M., HARKE, R., DENKE, C. Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: a randomized controlled trial. **Psychotherapy and Psychosomatics**. v. 85, n. 6, p. 373–4, 2016.

SCHAEFER, M., SAHIN, T., BERSTECHE, B. Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. **Plos One**. v. 13, n. 3, p. e0192758, 2018.

SWAFFORD, A. P., KWON, D. P., MACLENNAN, R. J., FUKUDA, D. H., STOUT, J. R., STOCK, M. S. No acute effects of placebo or open-label placebo treatments on strength, voluntary activation, and neuromuscular fatigue. **European Journal of Applied Physiology**. v. 119, p. 2327-38, 2019.

SWINTON, P. A., HEMINGWAY, B. S., SAUNDERS, B., GUALANO, B., DOLAN, E. A statistical framework to interpret individual response to intervention: paving the way for personalized nutrition and exercise prescription. **Frontiers in Nutrition**. v. 5, n. 41, 2018.

WILES, J. D., COLEMAN, D., TEGERDINE, M., SWAINE, I. L. The effects of caffeine ingestion on performance time, speed and power during a laboratory-based 1 km cycling time-trial. **Journal of Sports Sciences**. v. 24, n. 11, p. 1165–71, 2006.