



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze

Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

Efficacia dell'ipnosi nel dolore cronico

Revisione sistematica della letteratura

Candidato:

dott. Ft, Lorenzo Pazzelli

Relatore:

dott. Ft, OMT, Andrea Polli

INDICE

<u>ABSTRACT</u>	4
1 <u>INTRODUZIONE</u>	
1.1 DOLORE.....	6
1.2 IPNOSI.....	12
2 <u>MATERIALI E METODI</u>	16
3 <u>RISULTATI</u>	
3.1 PROCESSO DI SELEZIONE.....	22
3.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI E RISULTATI.....	24
3.3 RISK OF BIAS SINGOLI STUDI.....	33
4 <u>DISCUSSIONE</u>	
4.1 CONFRONTO TRA GLI STUDI E SINTESI RISULTATI.....	38
4.2 RISK OF BIAS CUMULATO.....	45
4.3 LIMITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA.....	45
5 <u>CONCLUSIONE</u>	46
6 <u>BIBLIOGRAFIA</u>	48
<u>APPENDICE 1</u>	51

ABSTRACT

Introduzione: il dolore cronico è una problematica sempre più importante sia per i pazienti che per la società (in termini di costi di gestione).

I trattamenti medici standard spesso sono inadeguati e non è raro per i pazienti dover ricercare trattamenti costosi da svariati professionisti senza ottenere un beneficio significativo. La crescente consapevolezza dell'inefficacia dei trattamenti farmacologici nella gestione del dolore cronico ha spinto i pazienti verso altri approcci. Negli ultimi decenni la psicoterapia ha ricoperto un ruolo sempre maggiore.

Tra i vari approcci proposti vi è l'ipnosi che, ultimamente, è stata oggetto di un numero sempre crescente di studi.

Nel corso degli anni è stata indagata l'efficacia dell'ipnosi nella gestione del dolore, dimostrandone l'utilità sia nell'acuto che nel cronico (con risultati variabili tra soggetti)..

Obiettivi: lo scopo di questa revisione è ricercare, tra i vari studi in letteratura, le evidenze scientifiche presenti riguardo l'efficacia dell'ipnosi nella gestione del dolore cronico.

Materiali e Metodi: la ricerca è stata condotta consultando le banche dati Medline Pedro e Cochrane. Sono stati selezionati studi di tipo clinical trial in lingua inglese, riguardanti umani (sia bambini che adulti) che indagassero l'ipnosi.

Sono stati esclusi articoli non in lingua inglese, revisioni sistematiche,

Outcome: sono stati inclusi studi che avevano come outcome primario il dolore.

Risultati: Inizialmente sono stati ottenuti 2724 risultati. Due revisori indipendenti hanno eseguito due screening (il primo in cieco) eliminando i lavori che non rispettavano i criteri di inclusione. 13 lavori sono stati analizzati ed hanno riportato risultati statisticamente significativi a favore dell'ipnosi nella gestione del dolore cronico.

Discussione: la letteratura supporta l'utilizzo dell'ipnosi come possibile terapia nella gestione del dolore cronico.

Tuttavia diverse problematiche metodologiche richiedono attenzione nella trasposizione dei dati, dalla significatività statistica alla rilevanza clinica.

Laddove i trattamenti standard risultino inefficaci, una sua applicazione dovrebbe esser presa in considerazione (nell'ambito di un approccio multidisciplinare al dolore).

1 INTRODUZIONE

1.1 DOLORE

Per dolore intendiamo un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata ad un danno tissutale potenziale o in atto.¹

E' un'esperienza cosciente; non vi è dolore senza coscienza²

Il dolore è soggettivo, in quanto ognuno impara il suo significato nel corso della vita, attraverso le esperienze.

L'individuo impara a riconoscere gli stimoli che possono provocare un danno. Di conseguenza il dolore, è quell'esperienza che associamo al danno tissutale reale o potenziale.³

Quando lo valutiamo, dobbiamo tenere in considerazione le diverse dimensioni che lo compongono. Avremo una dimensione sensoriale, vale a dire: dove fa male e quanto fa male; avremo una dimensione emotiva cioè quanto è sgradevole l'esperienza; infine avremo anche una dimensione emotiva cioè come interpretiamo il dolore sulla base della nostra precedente esperienza: provoca paura, ansia, come rispondiamo alla minaccia rappresentata dal dolore?³

Ogni soggetto riporta un'esperienza dolorosa diversa che non è sempre facilmente comprensibile dal clinico cui si rivolgono.

Inoltre, sempre in termini di dolore, non esiste un confine distinto tra normalità e malattia.³

La maggior parte di noi sperimenta transitoriamente sintomi di dolore. Alcuni hanno sintomi cronici che non raggiungono un livello che interferisce con la funzione.

La transizione da normale a malato è una deviazione quantitativa e qualitativa che coinvolge fattori di rischio primari (biologici) e secondari (psicologici, sociali e culturali).³

Il dolore assume quindi un ruolo primario, non solo come indice di attività e di severità di una malattia, ma anche nel contesto di una valutazione prognostica a lungo termine, condizionando le richieste assistenziali del paziente (numero di visite, rischio di ospedalizzazione, richiesta di farmaci), la compliance e il grado di aderenza nei confronti dei trattamenti.⁴

Possiamo classificare il dolore in vari modi. Da un punto di vista patogenetico potremo avere un dolore di tipo *nocicettivo* (dovuto alla stimolazione dei nocicettori periferici); un dolore *neuropatico* (dovuto ad un danno potenziale o in atto al sistema nervoso somatosensoriale); un dolore da *sensibilizzazione centrale*; oppure forme miste, con preponderanza di uno o più quadri sopracitati.

Inoltre è possibile dividere il dolore in acuto e cronico.

Parleremo di dolore acuto quando, a seguito di uno stimolo periferico, si genera un output dal cervello, che trasporta informazioni circa uno stimolo nocivo o un danno tissutale in atto. Esso ha una chiara funzione protettiva e di allarme, con lo scopo di consapevolizzare rispetto la nocività di un input e proteggere l'organismo da eventuali danni permanenti, da eventi pericolosi per la salute o per il mantenimento della vita.

La funzione principale del dolore acuto è quindi, quella di informare l'organismo riguardo l'aggressività di stimoli a lui esterni o interni.³

Il dolore acuto sarà intermittente, aumenterà col movimento o con una posizione provocativa. Vi sarà correlazione tra lo stimolo dato e la risposta generata. Esso si localizzerà in aree anatomiche precise (con eventuali dolori riferiti), e potrà associarsi a manifestazioni di infiammazione (calore, rossore, gonfiore).^{2 5}

Il paziente spesso lo descriverà come una fitta, tagliente, ben localizzato.²

Tuttavia, può accadere che il dolore di un soggetto possa non esser generato solo da situazioni di danno tissutale.

Esistono condizioni in cui abbiamo un'amplificazione del dolore.⁵

In questi casi possiamo andare incontro ad una cronicizzazione del dolore.

In passato il dolore cronico era semplicemente definito come un qualcosa che perdurava da più di 3 mesi.

In realtà esso non rappresenta una sola estensione temporale del dolore acuto ma può essere considerato come una risposta mal-adattativa al dolore.

La sua caratteristica essenziale è il suo perdurare dopo la risoluzione del danno periferico. In altre parole è il venir meno del rapporto causa-effetto che caratterizza il dolore acuto; il dolore e lo stimolo causale, infatti, non sono più strettamente correlati e si perde quella funzione protettiva e di allarme propria del dolore acuto.⁶

Il dolore cronico non è così chiaramente localizzabile e può riferire in aree differenti, diventa scollegato dalla causa originaria e può essere considerato come un disturbo a sé stante. Rappresenta una comorbidità importante con serio impatto sugli outcome clinici e sulla qualità della vita lavorativa e sociale. E' correlato a riduzione della mobilità, del sonno, riduzione dell'appetito, ansia e depressione, assenteismo dal lavoro ed associato con un complesso set di cambiamenti fisici e psicologici; per questo rappresenta un'importante sfida terapeutica.^{6 4}

Il dolore cronico è quindi una complessa esperienza sensoriale ed emotiva ampiamente variabile tra le persone a seconda del contesto, del significato del dolore e dello stato psicologico della persona.⁷

Secondo la dichiarazione dell'European Federation of IASP Chapters (EFIC), rappresenta un problema sanitario estremamente rilevante in Europa.

Studi epidemiologici di comunità indicano che il 25-30% della popolazione adulta è affetto da dolore cronico e che nei 2/3 dei casi esso è secondario ad affezioni muscolo-scheletriche.

Tale prevalenza aumenta progressivamente nel soggetto anziano, raggiungendo tassi superiori al 40-50% nei pazienti con età superiore ai 65 anni.

Esso rappresenta quindi, un problema sanitario e sociale di crescente importanza.

Negli ultimi decenni, sta diventando sempre più chiaro come la maggior parte dei casi di dolore cronico (in particolar modo di origine muscolo-scheletrica) sia caratterizzata da un potenziamento del sistema nervoso centrale, che prende il nome di *sensibilizzazione centrale*.⁵

Essa viene definita come un'amplificazione del segnale neurale all'interno del sistema nervoso centrale e comprende tutto il sistema nocicettivo.

E' caratterizzata da alterazioni dei processi sensoriali a livello cerebrale, potenziamento delle sinapsi cerebrali, diminuzione dell'inibizione e aumento della facilitazione del sistema top-down.⁵

Molte volte essa rimane solo un concetto teorico, non essendo chiaro come poterla riconoscere e diagnosticare.

Dolore generalizzato, dolore persistente, risposte incoerenti e sproporzionate all'esame clinico, presenza di allodinia e iperalgesia, dolore in associazione ad alterazioni cognitive, affettive e comportamentali, ipersensibilità a vari stimoli sensoriali (es. luce, suono, temperatura) sono solo alcuni dei segni esintomi che si possono riscontrare nei pazienti che presentano sensibilizzazione centrale.

Ancora oggi essa rimane una sfida per i professionisti della salute, che continuano a ricercare strategie che permettano di trasferire la teoria in pratica, riducendo il gap tra ciò che percepisce il paziente ed il terapeuta, nei confronti del dolore e del trattamento, di modificare le conoscenze e le credenze maladattative riguardo al dolore e alla malattia.

La relazione tra terapeuta e paziente con dolore cronico è quindi spesso difficile. Uno dei principali motivi risiede nella difficoltà di spiegazione da parte del terapeuta e comprensione da parte del paziente di questo tipo di dolore, che nella maggior parte dei casi è presente in assenza di evidenti difetti anatomici o danni tissutali.

Si rende necessario quindi, sviluppare approcci multidimensionali al dolore cronico, non focalizzandoci solo ed esclusivamente su trattamenti farmacologici.^{3 7}

Negli ultimi decenni l'approccio clinico e scientifico al dolore ha visto un cambiamento radicale: se prima veniva considerato solo come un sintomo indicatore di un processo patologico, oggi viene visto sempre di più come un elemento costitutivo di malattia o addirittura come malattia a sé stante.

In particolare il dolore cronico, non più finalizzato alla salvaguardia dell'integrità dei tessuti organici, riconosce più chiaramente il suo carattere di malattia, anche per i meccanismi pato-fisiologici che lo sostengono.

Le conoscenze scientifiche riguardo al dolore cronico (non solo di origine muscolo-scheletrica) sono incrementate in modo sostanziale, ed è ormai chiaro come la maggior parte dei dolori cronici sia caratterizzata da alterazioni a carico del sistema nervoso centrale.

I trattamenti medici standard spesso sono inadeguati e non è raro per i pazienti dover ricercare trattamenti costosi da svariati professionisti senza ottenere un beneficio significativo.^{8 9}

La crescente consapevolezza dell'inefficacia dei trattamenti farmacologici nella gestione del dolore cronico ha spinto i pazienti verso altri approcci.⁸

Negli ultimi decenni la psicoterapia ha ricoperto un ruolo sempre maggiore.

Tra i vari approcci proposti vi è l'ipnosi che ultimamente, è stata oggetto di un numero sempre crescente di studi.

L'aumento di popolarità di tale approccio è dovuto a diversi fattori.

In primo luogo, a causa dei crescenti costi di assistenza sanitaria e agli effetti avversi di molti trattamenti per il dolore.

Inoltre, molte delle terapie proposte per la gestione delle condizioni di dolore cronico, non sono efficaci.

Tutto ciò ha portato sia i pazienti che gli operatori sanitari, a cercare forme di trattamento non tradizionali. L'ipnosi può essere considerata come tale.³

In aggiunta a ciò, ultimamente, sempre più studi di imaging hanno dimostrato i cambiamenti neurofisiologici che si verificano durante un procedimento di analgesia ipnotica.

Attraverso fMRI e PET è stato osservato che alcune strutture cerebrali coinvolte nella percezione del dolore (ad esempio: corteccia somatosensoriale, corteccia cingolata anteriore, lobo dell'insula) sono influenzate in modo dimostrabile attraverso la suggestione ipnotica.³

Nel corso degli anni è stata indagata l'efficacia dell'ipnosi nella gestione del dolore, dimostrandone l'utilità sia nelle fasi acute sia nelle situazioni di cronicità (con risultati ampiamente variabili tra soggetti).⁸

Inoltre è stato osservato che l'ipnosi ha effetti aggiuntivi oltre al controllo del dolore (ad esempio: gestione di ansia, stress, depressione).

Tali effetti variavano in funzione sia del soggetto, sia del tipo di trattamento ipnotico cui i pazienti venivano sottoposti.⁸

1.2 IPNOSI

L'ipnosi trae le proprie origini in Francia nel 18° secolo.

Tuttavia fino al 1830 non vi è traccia del suo utilizzo per la gestione del dolore.

Il primo caso documentato risale al 1842, quando un dentista, dr. Newmann Waterworth, si avvale dell'ipnosi su di un paziente durante l'estrazione di sei denti.

I risultati furono piuttosto promettenti.¹⁰

Tuttavia, col passare dei decenni e con l'evoluzione della chimica farmaceutica, l'utilizzo dell'ipnosi come anestetico è stato gradualmente accantonato, a vantaggio di sostanze più facili da utilizzare, più efficaci e dall'azione più rapida.^{8 10}

L'interesse per l'ipnosi (o per l'analgesia ipnotica) come forma di gestione o trattamento per il dolore cronico è cresciuta negli ultimi due secoli.

Il primo case report che descrive l'utilizzo di ipnosi su pazienti con dolore cronico risale al 1950. Successivamente dal 1970 sono stati eseguiti i primi trial clinici.

Nel corso degli anni numerosi studi hanno valutato l'utilizzo dell'ipnosi per la gestione del dolore cronico in diverse patologie ad esempio: fibromialgia, sclerosi multipla, chronic low back pain, irritable bowel syndrome, spinal cord injury, cefalea e dolore da cancro.¹⁰

Ad oggi, l'ipnosi può essere somministrata secondo diverse modalità.

Nel caso di problematiche acute in genere viene erogata una singola seduta dalla durata circa di 20 minuti. Nel dolore cronico ovviamente il numero di trattamenti è maggiore. Negli studi analizzati l'ipnosi veniva somministrata con una cadenza variabile: settimanale, giornaliera o anche 5 volte a settimana.

La durata media di una seduta è stata 20-30 minuti. In uno studio la singola seduta a raggiunto la durata di 90 minuti.

In alcuni casi, prima di procedere con l'applicazione dell'ipnosi, è stato valutato il grado di "ipnotizzabilità" di un paziente.

Ciò è stato possibile mediante l'utilizzo di alcune scale di valutazione come HIP o la SHSS (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale) o la Harvard Hypnosis Susceptibility mod. A. (ad esempio vedere studi ^{11 12 13}).

Items	In order to pass participants were required to:
1. Hand Lowering	Lower their hand at least 6 inches within 10 seconds
2. Moving Hands Apart	Move their hands apart at least 6 inches within 10 seconds
3. Mosquito Hallucination	Grimace, make movement, or in any way acknowledge the effect of the mosquito
4. Taste Hallucination	Report experiencing both sweet and sour tastes and either show overt signs of that experience or report the taste as being strong
5. Arm Rigidity	Bend their arm less than 2 inches in 10 seconds
6. Dream	Have an experience similar to a dream (not simply vague, fleeting experiences, or just ideas without any imagery)
7. Age Regression	Demonstrate a clear change in handwriting
8. Arm Immobilization	Refrain from raising their arm more than 1 inch in 10 seconds
9. Anosmia to Ammonia	Deny smelling ammonia, or show no overt signs
10. Hallucinated Voice	Answer realistically to the voice, or give evidence of having hallucinated answers
11. Negative Visual Hallucination	Hallucinate the absence of a box
12. Amnesia	Be unable to recall more than 3 items prior to removal of the suggestion for amnesia

Fig. 1: Item della SHSS

In una “seduta classica” di ipnosi viene utilizzato un setting medico adeguato e confortevole (ecologico).

Il paziente è sdraiato su di un divano o seduto in posizione comoda.

Il terapeuta, di solito, è seduto di lato e in parte dietro al paziente. Normalmente la porta è chiusa, la luce soffusa e non vi sono distrazioni esterne.

Il paziente viene prima istruito sulla routine dell'ipnosi, e in particolare sul principio che il terapeuta sta solo dando suggerimenti, non comandi.

Al paziente viene quindi chiesto di ascoltare la voce del terapeuta e lasciare che altri rumori o sensazioni galleggino attorno e svaniscano.

La sessione in genere ha una durata di circa mezz'ora ed è suddivisa in tre fasi: induzione, tema, termine.

Nella prima fase il terapeuta parla lentamente, in modo uniforme, spesso cercando di seguire il ritmo del respiro del paziente. Si possono utilizzare diverse tecniche per rendere il paziente comodo e rilassato e focalizzarlo sui suggerimenti.

Successivamente (fase di Tema) vengono utilizzati suggerimenti e visualizzazioni conformi con l'obiettivo della terapia (ad es. rilassamento, riduzione del dolore, ecc.).

Nell'ultima fase (Termine) il paziente è pronto a svegliarsi e ha concesso tempo sufficiente per assorbire l'esperienza e prepararsi per un normale stato mentale consapevole.

Per guidare i pazienti durante la seduta, i terapeuti esperti possono improvvisare, adattando le suggestioni a seconda del paziente e delle sue caratteristiche. Talvolta vengono usati degli script precompilati che possono essere adattati sul paziente.¹⁴

Un intervento ipnotico per il dolore inizia tipicamente con una induzione e suggerimenti per approfondire lo stato di trance. Questi sono seguiti da varie suggestioni utili per la riduzione dolore o del disagio che il soggetto sta provando.

Per la gestione del dolore cronico, le suggestioni post-ipnotiche sono quasi sempre volte a mantenere l'effetto di riduzione del dolore ottenuto intra-seduta.

In alcuni casi, per favorire il mantenimento del risultato oltre la sessione, viene spiegato al paziente come ricreare un senso di comfort e relax al di fuori della seduta (ad esempio chiudendo gli occhi e facendo respiri profondi, oppure immaginando di ascoltare il rumore del mare mentre si è su una spiaggia).¹⁵

^{16 17}

Esiste anche un'altra forma di ipnosi (utilizzata negli studi selezionati):
l'auto-ipnosi.

Al paziente vengono fornite istruzioni mediante libri, opuscoli o DVD, su come eseguire l'intervento di auto-ipnosi. Di solito viene incoraggiata la sua esecuzione in maniera quotidiana ed in ambiente isolato e rilassato. Inoltre possono utilizzare anche CD con tracce audio per favorire l'induzione dell'ipnosi.^{16 17 18}

2 MATERIALI E METODI

Lo scopo della nostra revisione è valutare l'efficacia dell'ipnosi nelle problematiche di dolore cronico, non esclusivamente di origine muscolo-scheletrica.

Per rispondere a tale quesito si è fatto riferimento alla letteratura scientifica presente fino ad oggi.

Fonti utilizzate

Per effettuare la ricerca sono state utilizzate le banche dati: *Pedro*, *Cochrane Library* e *Medline*; per quest'ultima è stato utilizzato il motore di ricerca *Pubmed*.

Selezione degli studi

Due revisori indipendenti (L.B. e L.P.) hanno effettuato il 1° screening dei lavori in cieco.

Successivamente sono stati risolti i conflitti ed è stato effettuato il 2° screening (non in cieco).

Ogni lavoro è stato valutato in base ai criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione

- Lingua articoli: solo lingua inglese
- Tipo di studio: trial clinici.
- Tipo di partecipanti: umani (sia sani che malati).
- Intervento studiato: ipnosi in qualsiasi forma.
- Outcome indagato: dolore cronico (solo per questa revisione)

Dato l'oggetto della revisione, sono stati inclusi studi che trattavano problematiche di dolore cronico ma non esclusivamente di origine muscolo-scheletrica (es. intestino irritabile, cancro,).

Criteri di esclusione

- Lingua articoli: altre lingue che non fossero l'inglese.
- Tipo di studio: revisione sistematiche, revisioni narrative, retrospective review, case report.
- Tipo di partecipanti: animali.
- Intervento studiato: studi che non utilizzassero l'ipnosi.
- Outcome indagato: dolore acuto (non di interesse in questa revisione) o altri outcome.

Di seguito si riporta, per ogni database utilizzato, la procedura utilizzata per la costruzione della stringa di ricerca.

Medline

Nella seguente tabella si riporta la costruzione della stringa di ricerca:

	Patients		I / E (intervention/ exposure)		Comparison		Outcome
Mesh terms	Human [Mesh]		Hypnosis [Mesh] "Hypnosis, Anesthetic"[Mesh]				Pain [Mesh]
	OR		OR		OR		OR
Termini liberi	Human Man Men Woman Women	AND	Hypnosis Hypnoses Hypnotism* Hypnotherap* Mesmerism Anesthetic hypnoses Anesthetic hypnosis Hypnosedation* Hypnoanesthesia*	AND		AND	Pain*

Tabella 2.1: costruzione stringa di ricerca Pubmed.

La stringa di ricerca risultante è stata la seguente:

(((((("nociceptive processing") OR "nociceptive stimul*") OR nociception) OR
 (((((((("Pain"[Mesh]) OR "Pain Threshold"[Mesh]) OR "Pain Perception"[Mesh]) OR
 pain) OR pains) OR "pain threshold*") OR "pain sensitivity") OR "pain responses") OR
 "painful")))) AND (((((((("Hypnosis"[Mesh]) OR "Hypnosis, Anesthetic"[Mesh]) OR
 hypnos*) OR hypnotism*) OR hypnotherap*) OR mesmerism) OR hypnosedation) OR
 hypnoanesthesia))) AND (((((((("Humans"[Mesh]) OR "Patients"[Mesh]) OR "Healthy
 Volunteers"[Mesh]) OR man) OR men) OR woman) OR women) OR children) OR
 adolescent*) OR adult*)

Pedro

Inizialmente è stata eseguita una simple search. Nella tabella seguente sono riportati i termini utilizzati:

Simple Search:	I/E	O
	Hypnos*	Pain*
	Hypnotism	
	Anesthetic	
	Hypnoses	
	Hypno*	
	Mesmerism	
Ricerca di entrambi I termini (no op. booleani)	Hypno*	Pain*

Tabella 2.2: termini utilizzati per la costruzione della stringa su Pedro

Per essere più specifici abbiamo processato il termine Hypno* in una advanced search.

Ricerca n°	1	2	3	4	5
Title & Abstract	Hypno*	Hypno*	Hypno* Pain*	Pain*	Pain*
Problem	Pain	Pain	Pain		Pain
Type of intervention		Behaviour modification	Behaviour modification		Behaviour modification
When searching: match all terms with	AND	AND	AND	AND/OR	AND

Tabella 2.3: ricerca avanzata con Pedro

Cochrane Library

Inizialmente abbiamo composto la nostra ricerca usando il search manager e combinando i vari termini del P I O nella maniera seguente:

#1 MeSH descriptor [Hypnosis]
#2 MeSH descriptor [Pain]
#3 MeSH descriptor [Humans]
#4 humans
#5 men
#6 man
#7 women
#8 woman

Tabella 2.4 : termini PIO utilizzati nel search manager della Cochrane Library

Dopodichè i termini sono stati processati con gli operatori booleani AND e OR. Successivamente la ricerca è stata modificata nel seguente modo per essere più specifici:

Cochrane Library: Advanced Search

Title, abstract, keywords → **“hypnosis”**

AND

Title, abstract, keywords → **“pain”**

AND

Title, abstract, keywords → **“human”**

Valutazione della qualità metodologica

I due revisori hanno valutato in maniera indipendente la qualità dei lavori inclusi tramite il "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0®

3 RISULTATI

3.1 PROCESSO DI SELEZIONE

La ricerca è stata conclusa il 11/11/2017.

Dall'unione dei risultati dei tre database sono stati ottenuti 2724 articoli.

Inizialmente sono stati eliminati gli articoli contrassegnati come "review".

Successivamente attraverso il software Mendeley® sono stati eliminati gli articoli doppi.

Gli articoli rimanenti sono stati inseriti sul software Rayyann®, utilizzato per eseguire la revisione.

I revisori hanno eseguito il primo screening in cieco, eliminando gli articoli che non soddisfacevano i criteri di inclusione.

Successivamente sono stati risolti i conflitti tra i risultati dei due revisori ed è stato eseguito un secondo screening (non in cieco).

Al termine della procedura di selezione sono stati reperiti i full-text degli articoli inclusi.

Il numero finale degli articoli inclusi in questa revisione e valutati è di 13.

Di seguito, in figura 1 è riportata la flow-chart relativa ai passaggi del processo di selezione.

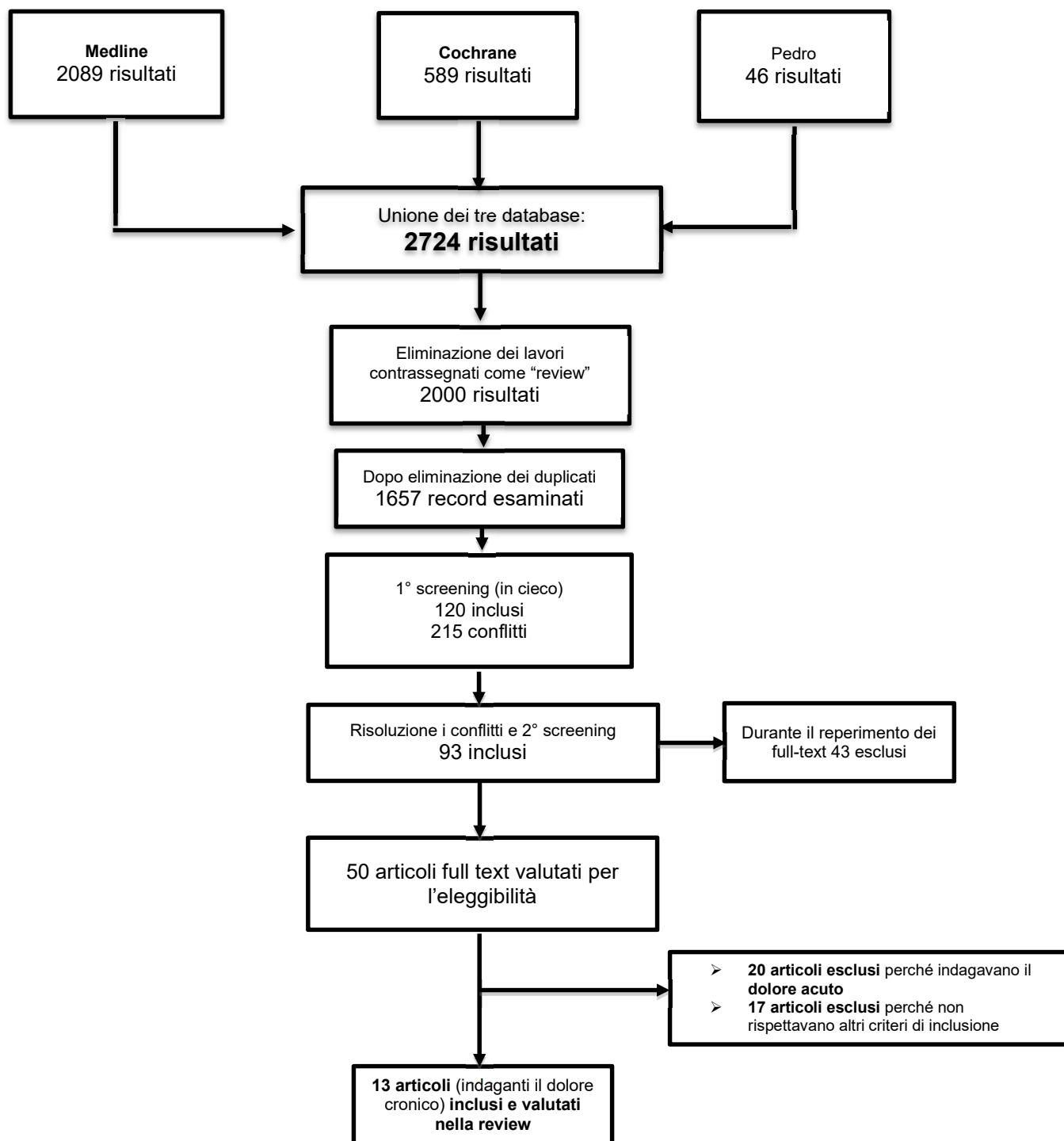


Figura 1: Flow Charts selezione articoli

3.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI E RISULTATI

I 13 articoli inclusi nella revisione hanno avuto come oggetto di studio campioni molto eterogenei.

4 studi ^{16 19 20 17} hanno indagato l'efficacia dell'ipnosi in pazienti affetti da Irritable Bowel Syndrome (IBS) o dolore addominale.

8 studi ^{21 22 23 24 14 15 25 26} hanno coinvolto pazienti con patologie neuromuscoloscheletriche; di questi, due ^{21 25}, hanno studiato pazienti con sclerosi multipla.

Infine un solo lavoro ²⁷ ha studiato l'effetto dell'ipnosi sul dolore da cancro.

Per favorirne la comprensione, si riportano gli studi suddivisi per categorie di pazienti indagati. Si riporta inoltre, la tabella riassuntiva degli articoli.

IBS e Dolore Addominale

Quattro studi (tutti randomized clinical trial) hanno indagato l'efficacia dell'ipnosi in soggetti con Irritable Bowel Syndrome e dolore addominale.

I partecipanti agli studi ^{16 19 20 17} erano bambini o pre-adolescenti con età media 12,5 anni, prevalentemente femmine (70,3%) con presenza di patologia da almeno 6 mesi.

Negli studi sono stati applicati diversi tipi di ipnosi.

Ad esempio, lo studio ¹⁶ ha applicato due tipi di ipnosi: uno più generalizzato (induzioni generiche per il dolore) ed uno con riferimenti specifici alla patologia dei pazienti (riguardanti il dolore, il gonfiore addominale e la sensazione di discomfort). In aggiunta a ciò, ad entrambi i gruppi, è stato consegnato materiale per l'auto-ipnosi (DVD e opuscoli con spiegazioni) da eseguire a domicilio con una frequenza giornaliera. La durata delle sessioni era in media 20 minuti.

Gli studi ^{19 20} hanno adottato un intervento di ipnosi della durata media di 20 minuti somministrato da un terapeuta.

Lo studio ¹⁷ confrontava due tipi di intervento; ipnosi somministrata dal terapeuta e auto-ipnosi, entrambi della durata di 30 minuti.

Nello studio ¹⁶ l'outcome principale è stato valutato con il Pain related disability score PD-I, mentre negli studi ^{19 17 20} sono state utilizzate scale per il dolore VAS/NRS o Pain intensity score. I dati sono stati registrati durante il periodo di trattamento. Negli studi ^{17 20} abbiamo avuto anche dei follow-up a 3, 6, 9 e 12 mesi.

Tutti e 4 gli studi hanno ottenuto risultati statisticamente significativi a favore dell'ipnosi sulla riduzione del dolore cronico.

Lo studio ¹⁶ ha comparato un intervento di ipnosi standard (UHT) con un intervento specifico per il dolore addominale (GDHT). Nel gruppo GDHT abbiamo avuto una riduzione del PD-I da 32.46 a 27.77 ($p<.001$). Nel gruppo UHT il punteggio PD-I si è ridotto da 33.73 a 26.93 ($p<.001$).

Non è stata rilevata una netta differenza tra i due tipi di ipnosi: GDHT Vs UHT: PD-I (post-trattamento) 27.77 Vs 26.93 ($p=0.09$).

In aggiunta al dolore, si è registrata anche una riduzione del numero di giorni con dolore. Sia nel gruppo GDHT che nel UHT i soggetti sono passati da una media di 8.50 giorni con dolore a 4.21 giorni con dolore ($p<.001$). Questi risultati, oltre ad esser statisticamente significativi, hanno incontrato la piena soddisfazione da parte dei pazienti.

Gli studi ^{19 20}, hanno confrontato ipnosi e trattamento standard.

Per il ¹⁹ è stata registrata una riduzione del dolore da 4.2 NRS a 1.6 NRS. La differenza con il gruppo di controllo è statisticamente significativa ($p=0.046$).

Per il ²⁰ abbiamo avuto una riduzione del Pain intensity score da 13.5 a 1.3 ($p<.001$), che si mantiene ad un anno di follow up.

Lo studio¹⁷, ha comparato l'intervento ipnotico somministrato dal terapeuta e l'auto-ipnosi. E' stata registrata una riduzione statisticamente significativa del punteggio VAS da 6.9 iniziali a 4.3 post- trattamento ($p=.002$). Non abbiamo una differenza rilevante tra i due tipi di ipnosi. Da registrare anche effetti interessanti per quanto riguarda le strategie di coping, la sensazione di gonfiore addominale e l'evitamento delle attività.

Patologie neuro-muscolo scheletriche

Gli studi ^{22 23 24 14 15 26} hanno coinvolto pazienti con problematiche muscolo scheletriche di varia natura.

Lo studio ¹⁵ (case series) ha coinvolto: 8 pazienti con sclerosi multipla, 12 mielolesi, 5 amputati ed 1 affetto da poliomelite. L'età media dei partecipanti era 50,2 anni, principalmente donne. E' stata confrontata l'efficacia dell'auto-ipnosi (eseguita con CD e libri per istruzioni), con i trattamenti medici standard. Gli studi ^{23 24} (randomized clinical trial) hanno avuto come oggetto di studio pazienti con problematiche all'articolazione temporo-mandibolare e dolore oro-facciale. Nel ²⁴ il campione era di sole donne con età media di 30,25 anni. Nel ²³ vi erano 35 donne e 6 uomini di età media 50,6 anni. In questi lavori è stato confrontato un intervento di ipnosi comparato al trattamento medico standard.

In tutti questi studi gli outcome principali sono stati misurati con scale VAS/NRS.

Nello studio ²⁶ (randomized clinical trial) sono stati coinvolti 101 veterani di guerra, per lo più uomini (79%) di età media di 55 anni, affetti da chronic low back pain. Qui è stata confrontata l'ipnosi con il biofeedback. Come misura di outcome è stato utilizzato il Brief Pain Intensity.

Gli studi ^{22 14} hanno indagato pazienti con dolore cronico muscolo scheletrico diffuso non ben specificato. Nello studio ¹⁴ sono stati arruolati 16 pazienti con'età media di 35 anni, principalmente donne, sottoposte ad ipnosi e comparata al trattamento standard. Per valutare i risultati è stato utilizzato un questionario creato ad hoc dai ricercatori di 25 items provenienti dal WHOQoL. Lo studio ²², che ha coinvolto grandi anziani di età media 80,6 anni, principalmente donne, ha comparato ipnosi ed auto-ipnosi confrontato il massaggio. Come misura di outcome è stato utilizzato il Brief Pain Inventory. In aggiunta a ciò alcuni di questi lavori hanno indagato anche livelli d'ansia, depressione ²² e qualità del sonno²⁶.

Lo studio¹⁵, ha applicato un intervento di auto-ipnosi da eseguire a casa quotidianamente, misurando l'intensità del dolore ai follow up di 3, 6, 9, 12 mesi. E' stata registrata una riduzione del dolore (a 3 e 9 mesi) del punteggio

NRS da 4.89 a 3.81 statisticamente significativa ($p<.005$). C'è stata riduzione anche a 6 e 12 mesi: NRS 4.31 dopo 6 mesi, NRS 4.11 dopo 12 mesi. Seppur i pazienti riferivano un miglioramento della condizione, questi dati non hanno raggiunto la significatività statistica.

Gli studi ^{24 23} hanno avuto come protagonisti pazienti con dolori oro-facciali. In entrambi è stata applicata ipnosi somministrata dal terapeuta e comparata ai trattamenti standard. Nello studio ²³ è stata registrata una riduzione della VAS di 1.3 punti per il gruppo intervento, contro lo 0.1 del controllo ($p<.001$).

Per lo studio ²⁴ abbiamo una riduzione da 6.8 a 3.4 del punteggio VAS ($p<0.02$). Tutti questi risultati sono statisticamente significativi.

Gli studi ^{26 14}, hanno coinvolto pazienti con chronic low back pain o altri dolori cronici muscoloscheletrici diffusi.

Nello studio ²⁶ si è registrata una riduzione del Brief Pain Intensity da 24.28 a 17.52 ($p<.001$) nel gruppo di intervento.

Per lo studio ¹⁴ abbiamo avuto una riduzione del punteggio al WHOQoL modificato da 62.5 a 55.4 ($p<.005$).

Queste riduzioni di intensità e qualità del dolore, hanno raggiunto la significatività statistica.

Lo studio ²² ha ottenuto risultati interessanti sia per la riduzione del dolore (Brief Pain Inventory da 5.4 a 4.0 dopo 3 settimane), sia per i livelli di depressione (misurati con la scala HADS 0-18): da 4.5 a 2.8 in 3 settimane. Tutti questi risultati sono statisticamente significativi ($p=0.049$).

Tuttavia tali differenze non sembrano mantenersi a 12 settimane di follow up.

Sclerosi multipla

Negli studi ^{21 25} i pazienti avevano una diagnosi di sclerosi multipla.

Nello studio ²⁵ (trial quasi sperimentale, cioè senza randomizzazione dell'intervento) il campione era prevalentemente di sesso femminile (73%) con età compresa tra i 27 e i 75 anni.

E' stato comparato un intervento di self-ipnosi alla muscle relaxation.

Lo studio ²¹ (randomized clinical trial) invece, ha coinvolto solo donne giovani (età media 34 anni).

Come tipo di intervento è stata utilizzata l'auto-ipnosi (6 sedute da 30 minuti ciascuna, per 1 volta a settimana). Per entrambi, come misura di outcome è stata utilizzata la scala NRS. In aggiunta nel ²⁵

per la qualità del dolore è stato utilizzato il Mc Gill Pain Questionnaire.

Entrambi gli studi ^{21 25} hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa del dolore.

Per lo studio ²⁵ abbiamo avuto una riduzione del punteggio da 6.5 NRS a 3.1 NRS ($p<0.01$). Tali effetti tuttavia non si mantengono a 4 settimane dal trattamento.

Nello studio ²¹ abbiamo una riduzione da 4.55 NRS a 3.17 ($p<0.05$).

Gli effetti sembrano mantenersi a 3 mesi di follow up.

Cancro

Il ²⁷ è l'unico studio (di tipo randomized clinical trial) incluso nella revisione che ha indagato pazienti con patologia tumorale. Sono state studiate 124 donne con carcinoma alla mammella in fase metastatica (età media 52,7 anni). E' stata valutata l'aggiunta di una sessione di ipnosi (somministrata dal terapeuta) a settimana della durata di 90 min. al trattamento medico standard. E' stata ottenuta una riduzione dell'intensità del dolore di 1.9 punti alla NRS ($p=.001$) nel gruppo di trattamento, statisticamente significativa.

Differenze importanti si sono registrate nella gestione degli altri sintomi (nausea e vomito, stress fisico e mentale).

Per maggior chiarezza, di seguito, si riportano le tabelle riassuntive degli articoli inclusi nella revisione.

Studio	Soggetti				Disegno di studio	Intervento	Misure di outcome	Risultati
Marco D. (2017)	Campione				RCT pilota	Per 12 settimane. 20 min. gg/ tutti i giorni Intervento: GDHT (gut-directed hypnotherapy treatment) e UHT (unspecific hypnotherapy treatment). Entrambi i gruppi avevano: 1 DVD informative; 2 CD con tracce audio per autoipnosi; 3 istruzioni per il trattamento quotidiano. In aggiunta il GDHT aveva istruzioni specifiche per il controllo dei sintomi addominali.	Pain diary, FAP (function abdominal pain). Outcome secondario: API (abdominal pain index), QoL Misurate al baseline ed al termine delle 12 settimane.	Significativa riduzione dolore in termini di: giorni senza dolore, intensità e durata (P<.001) Differenza non significativa tra GDHT e UHT (p=0.09)
	N°	Popolazione	Età media	F (%)				
	45	Pazienti con IBS/ dolore addominale Randomizzati in 2 gruppi: GDHT(n=21) UHT (n=24)	13.2	64%				
Jensen (2008)	Campione				Case series	Self-hypnosis: indicazioni per eseguirla a casa regolarmente. A 12 di loro era stato assegnato anche un nastro da ascoltare per favorire ipnosi.	Intensità media dolore (NRS). 4 misure raccolte in una settimana. Follow up a 3,6,9,12 mesi.	Significativa riduzione dolore in f.up a 3, 9 mesi, (p<.005) Riduzione non significativa a 6 ,12 mesi.
	N°	Popolazione	Età media	F (%)				
	26	Soggetti con chronic pain and disability: 12 mielolesi, 8 sclerosi multipla, 5 amputati, 1 polio.	50.2	62%				
Butler (2009)	Campione				RCT	Aggiunta di ipnosi (90 min. 1v/sett per un anno) al trattamento standard (farmaco, info ed educazione)	Dolore, frequenza del dolore	Riduzione significativa dolore e frequenza p=.001
	N°	Popolazione	Età media	F (%)				
	124	donne con cancro alla mammilla in metastasi randomizzate in 2 gruppi (intervento n=63) (controllo n=61)	52.7	100				
Grndhal (2008)	Campione				RCT pilota	30 min di ipnosi 1v/sett x 10 settimane VS controllo (trattamento medico standard)	Questionario ad hoc (con item del WHOQOL) di 25 item. Prima parte indagante il dolore a riposo ed in attività	Risultato statisticamente significativo (p=0.045).
	N°	Popolazione	Età media	F (%)				
	16	pz con dolore cronico randomizzati in 2 gruppi.	35	67%				

Jensen (2009)	Campione				Trial quasi sperimentale	Self-Hypnosis VS muscle relaxation	Intensità dolore (NRS) 0-10	Differenze statisticamente significative in chi aveva ricevuto ipnosi. P<.001
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	22	pz con Sclerosi multipla e dolore cronico Ai primi 8 ipnosi, gli altri 14 randomizzati in 2 gruppi. In seguito anche 8 pz del gruppo controllo sono stati trattati con ipnosi	51.7	78%				
Rutten (2017)	Campione				RCT	Ipnosi da terapeuta o cd per autoipnosi per 3 mesi (previa spiegazione)	Dolore a: baseline, 3, 6,9, 12 mesi (NRS)	Riduzione significativa dolore in entrambi i gruppi (p=.002). Non sostanziali differenze tra i 2 gruppi
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	260	Bambini con IBS o FAP randomizzati in 2 gruppi: CD (132); Hyp (128)	13.4	74,6 %				
Tan (2014)	Campione				RCT	Ipnosi VS biofeedback: 8 sedute di ipnosi, 8 ipnosi + cd a casa, 2 autoipnosi + telefonata, 8 sedute di biofeedback. Durata 8 settimane	Intensità dolore (NRS), qualità sonno.	2 sedute di autoipnosi sono efficaci come 8 sedute di ipnosi. Ipnosi riduce dolore statisticamente migliore di biofeedback (p<0.05). Mantenimento risultati fino a 6 mesi.
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	101	veterani con CLBP randomizzati in 4 gruppi.	55	21%				
Winocur (2002)	Campione				Studio Comparativo	Ipnosi (15) Bite (15) minime cure (10) 5 sessioni in 50 gg	Intensità dolore attuale e nelle ultime sei settimane. (NRS) Andamento del dolore cronico.	Ipnosi e bite migliori statisticamente significativi di minime cure (p<.001) Ipnosi migliore del bite.per dolore attuale.
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	40	Donne con myofascial pain syndrome cronico dell'ATM	30.2	100				

Villegier (2007)	Campione				RCT	Ipnosi VS standard medical care	Intensità dolore (NRS) e frequenza (giorni).	Dolore: Riduzione (p<.001) fino ad un anno.
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	53	pz con IBS o FAP randomizzati in 2 gruppi	13.2	67%				
Abrahamsen (2007)	Campione				RCT singolo ceco	Ipnosi per migliorare dolore, 5 sedute da 20 min.	<u>Primarie:</u> VAS <u>Secondarie:</u> McGill pain questionnaire (MPQ), Symptom check list (SCL), SF36, qualità del sonno, consumo di analgesici.	<u>Primarie:</u> VAS differenza statisticamente significativa (p<0.02) <u>Secondarie:</u> McGill statisticamente significativo (p<0.05) Analgesici (p<0.03)
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	44	soggetti affetti da PIOP (persistant orofacial pain) 22 nel gruppo sperimentale e 22 nel gruppo controllo	56	75%				
Ardigo, (2016)	Campione				RCT	Intervento di ipnosi per riduzione del dolore in pazienti anziani ospedalizzati (3 sedute) + auto-ipnosi a casa post ospedale Vs gruppo di controllo che ha effettuato sedute di massaggi	<u>Primarie</u> BPI (Brief Pain Inventory) <u>Secondarie</u> NRS, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)	BPI: riduzione significativa dell'intensità media del dolore. A 12 mesi no differenze tra i 2 interventi. HADS: punteggi di depressione migliorati gruppo ipnosi (P = 0.049). Non significativo effetto sull'ansia.
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	53	Pazienti con dolore cronico divisi in 2 gruppi: 26 ipnosi, 27 massaggi (controllo)	80,6 ± 8,2	65%				
Gulewitsch (2013)	Campione				RCT	Ipnosi 4 sessioni: 2 per i bambini e 2 per i genitori. Ogni trattamento durava 90 min. In aggiunta i bambini dovevano fare auto-ipnosi a casa 15-20 min 5 volte a settimana per 4 settimane.	Giorni senza dolore	Riduzione statisticamente significativa in termini di giorni senza dolore (p=0.046)
	N°	Popolazione	Età media	F(%)				
	38	bambini con FAP o IBS random. in 2 gruppi intervento (n=20) controllo (n=18)	9.11	60%				

Hosseinza- degan (2016)	Campione				RCT	Auto-ipnosi: 6 sedute da 30 minuti 1volta a settimana.	Mc Gill pain Questionnaire	Riduzione giornaliera dolore significativa ($p < 0.05$). Non significativa a 4 settimane
	N°	Popolazio ne	Età media	F(%)				
	60	donne con Sclerosi Multipla, random. in 2 gruppi	34 anni	100%				

Tabella 3.2: sintesi degli articoli inclusi nella revisione

3.3 RISK OF BIAS SINGOLI STUDI

Dall'analisi risk of bias dei singoli studi emergono diverse problematiche metodologiche che possono influenzarne la validità interna.

Per un maggiore approfondimento si rimanda alle tabelle di risk of bias dei singoli studi in *Appendice 1*.

IBS e Dolore Addominale

Tutti e 4 gli studi esplicitano un processo di randomizzazione nella sequenza di somministrazione del trattamento o nell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di intervento/controllo (selection bias).^{20 17 19 16}

Data la natura dell'intervento (ipnosi), non è stato possibile applicare il blind dei partecipanti al tipo di intervento somministrato (performance bias).

Solo nello studio ²⁰ abbiamo un blind dell'operatore che registrava i dati dai pazienti e che non conosceva l'intervento cui essi erano stati sottoposti (detection bias).

In tutti e 4 gli studi ^{20 17 19 16}, le misure di outcome sono state ottenute da più dell'85% dei soggetti assegnati ai gruppi (attrition bias).

In tutti gli studi ^{20 17 19 16} sono riportati i risultati della comparazione statistica tra i gruppi almeno per l'outcome primario.

Di seguito riportiamo la tabella risk of bias dei sopracitati articoli.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
Marco D. ¹⁶							
Rutten ¹⁷							
Vlieger ²⁰							
Gulewitsch ¹⁹							

Tabella 3.4.1: risk of bias articoli riguardanti IBS e Dolore Addominale

Patologia neuro-muscoloscheletrica

Solo negli studi ^{26 22} sono esplicitati processi di randomizzazione nella sequenza di somministrazione del trattamento o nell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di intervento/controllo (selection bias).

Negli studi ^{23 14} la randomizzazione viene solo accennata, senza spiegare nel dettaglio se e come è stata eseguita.

Nello studio¹⁵, dato il tipo di disegno dello studio (case series), non è vi è stata randomizzazione.

Nello studio ²⁴ è stata eseguita una non corretta randomizzazione seguendo un criterio "age-matched".

Data la natura dell'intervento (ipnosi), non è stato possibile applicare il blind dei partecipanti al tipo di intervento somministrato (performance bias). Negli studi ^{22 23 24 26} abbiamo un blind degli esaminatori che registravano i dati dai pazienti e che non conoscevano l'intervento cui erano stati sottoposti (detection bias).

Negli studi ^{14 23 26} sono presenti attrition bias, dati dal numeroso dropout dei pz. (37% nel ²⁶).

Vi sono anche altri bias che affliggono questi studi e che possono inficiarne la validità interna.

Nello studio ²², secondo gli autori, la breve durata dell'intervento (in termini di n° di sedute) può influire sull'effetto dell'ipnosi sull'intensità del dolore.

Nello studio ¹⁵ il disegno di studio (case series) influisce in maniera importante sulla validità interna dei risultati ottenuti.

Nello studio ¹⁴, secondo gli autori, i risultati registrati possono esser stati alterati dal fatto che i pazienti riferivano un miglioramento solo per compiacere i terapeuti e non deludere le loro aspettative.

Nello studio ²⁶, secondo gli autori, la generalizzazione dei risultati ottenuti risulta difficile, poiché sono stati coinvolti solo una particolare categoria (veterani di guerra).

Nello studio ²⁴, secondo gli autori, il tipo di studio (studio comparativo) e il campione ristretto ed estremamente selettivo, non permettono di generalizzare i risultati ottenuti.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
Jensen ¹⁵							
Grondhal ¹⁴							
Tan ²⁶							
Winocur ²⁴							
Abrahamsen ²³							
Ardigo ²²							

Tabella 3.4.2: risk of bias articoli riguardanti pz con problematiche muscoloscheletriche

Sclerosi Multipla

Nello studio ²¹ sono chiaramente esplicitati i criteri di randomizzazione ed allocazione. Nello studio ²⁵, dato il tipo di disegno di studio (trial quasi sperimentale), non è stato applicato alcun tipo di randomizzazione (selection bias).

In entrambi i lavori, data la natura del tipo di intervento, non è stato possibile applicare un blind dei partecipanti (performance bias).

Solo nello studio ²⁵ abbiamo un blind dell'operatore che registrava i dati dai pazienti e che non conosceva l'intervento cui essi erano stati sottoposti (detection bias).

In tutti e due gli studi, le misure di outcome sono state ottenute da più dell'85% dei soggetti assegnati ai gruppi (attrition bias).

Tra gli altri bias, per lo studio ²⁵, abbiamo che 8 partecipanti del gruppo di controllo, sono stati successivamente trattati con l'ipnosi. I dati raccolti da questi 8 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale dei risultati.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
Jensen ²⁵							
Hosseinzadegan ²¹							

Tabella 3.4.3: risk of bias articoli riguardanti pz con sclerosi multipla

Cancro

Lo studio ²⁷ esplicita una randomizzazione che è stata eseguita tramite il lancio di una moneta, senza specificarne i dettagli (selection bias).

Data la natura del tipo di intervento, non è stato possibile applicare un blind dei partecipanti (performance bias).

In questo caso non abbiamo neanche un blind dell'operatore che registrava i dati dai pazienti (detection bias).

Inoltre non è stato possibile raccogliere dati da diversi soggetti per vari motivi: dropout per morte, interruzione improvvisa del trattamento a causa di un peggioramento clinico o a volte senza un particolare motivo (attrition bias).

I risultati registrati sono stati comunque analizzati e riportati in maniera esaustiva.

Tra gli altri bias dello studio abbiamo il tipo di campione preso in esame: si trattava di sole donne bianche di media età 50 anni appartenenti ad un ceto sociale medio-alto e con un'istruzione medio-elevata.

Rimane difficile, secondo gli autori, generalizzare i risultati a soggetti con caratteristiche demografiche diverse.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting	Other bias
Butler ²⁷							

Tabella 3.4.4: risk of bias articoli riguardanti pz con cancro al seno.

4 DISCUSSIONE

4.1 CONFRONTO TRA GLI STUDI E SINTESI DEI RISULTATI

Diversi fattori rendono difficoltoso il confronto tra gli studi e la generalizzazione dei risultati ottenuti.

Tutti e 13 i lavori esaminati hanno indagato l'effetto dell'ipnosi sul dolore cronico.

Diversi studi ^{14 21 24 27 20 19} hanno valutato un intervento di ipnosi applicato da un terapeuta confrontandolo con altri trattamenti. Altri invece, ^{15 16 25}, hanno valutato l'efficacia di un intervento di auto-ipnosi. Ci sono alcuni lavori (ad esempio il ¹⁷) che hanno confrontato i due approcci (ipnosi Vs auto-ipnosi). Infine abbiamo anche studi ^{22 23 26} che hanno applicato tutti e due i tipi di ipnosi, comparandoli al trattamento standard.

Tutti gli studi riportati hanno registrato riduzione del dolore in termini di intensità e qualità del dolore, ma anche per numero di giorni senza dolore ¹⁶. Alcuni hanno rilevato anche un miglioramento dei livelli di depressione ²² e del ricorso ai farmaci ²³.

I risultati ottenuti (in termine di riduzione del dolore) hanno raggiunto, nella maggior parte dei casi, la significatività statistica.

Alla luce di ciò, ci sono numerosi fattori che vanno presi in considerazione, per evitare di interpretare in maniera scorretta i risultati.

Se analizziamo bene gli studi, ad esempio, si può notare che quando l'ipnosi viene comparata a trattamenti medici standard o altri trattamenti non ipnotici, la sua efficacia è maggiore. Se invece viene confrontata con altri trattamenti ipnotici o simil-ipnotici (ad esempio la muscle relaxation), il suo potere terapeutico viene notevolmente ridimensionato. Questo ci può far capire quale sia la sua reale potenza.

Un altro importante fattore che può influenzare i risultati è il disegno di studio dei lavori esaminati.

Solo alcuni studi sono effettivamente randomized clinical trial ^{21 22 23 24 27 20 17 19 26}. In altri, inizialmente etichettati come tali, in realtà non è stato applicato

un vero processo di randomizzazione. Ad esempio: uno studio è in realtà un case series ¹⁵, due sono studi pilota ¹⁶ ¹⁴, uno ha un disegno quasi sperimentale ²⁵.

Una mancata randomizzazione può causare differenze sostanziali al baseline tra i gruppi che possono influenzare i risultati dell'intervento e alterare la potenza del trattamento.

Un'altra limitazione è la dimensione campionaria. Nella maggior parte degli studi i campioni sono molto esigui (talvolta solo 16 soggetti); i risultati ottenuti non possono essere molto rappresentativi della realtà che ci circonda.

In aggiunta a ciò, abbiamo anche una notevole differenza di popolazioni studiate. Ad esempio, negli studi indaganti IBS e dolore addominale la popolazione studiata era costituita da bambini ²⁰ ¹⁷ ¹⁹ ¹⁶.

Due studi invece hanno reclutato solo donne ²¹ ²⁷, mentre uno studio solo veterani di guerra ²⁶. Questo ci può impedire di generalizzare i risultati ottenuti dai singoli lavori.

Un altro fattore che può aver contribuito all'alterazione dei risultati ottenuti è la modalità di registrazione dei dati.

In alcuni studi gli operatori registravano i dati dai pazienti subito dopo l'intervento, non sapendo a cosa essi fossero stati sottoposti.

In altri lavori lo stesso terapeuta (che subito prima aveva applicato l'intervento) registrava i dati dal suo paziente. Qui possiamo avere due tipi di alterazioni: una data dallo stesso terapeuta nel registrare i dati (conoscendo anche la condizione di trattamento); l'altra data dai pazienti che, per compiacere il loro terapeuta, potevano fornire risposte alterate.

In uno studio invece, i dati sono stati registrati mediante colloquio telefonico dopo due settimane dalla seduta. In questo caso è probabile che il paziente possa aver fornito risposte alterate dato il notevole lasso di tempo trascorso dall'ultima seduta.

Oltre all'immediata efficacia post-intervento, è interessante approfondire se i benefici dell'ipnosi si mantengano o meno nel corso del tempo.

Negli studi dove è stato eseguito un follow-up abbiamo potuto valutare se i risultati ottenuti con il trattamento ipnotico si mantenessero o meno. Qui i dati forniti sono contrastanti.

In alcuni studi (tipo il ²¹) i risultati ottenuti sembrano mantenersi ad un anno dal follow-up.

In altri invece (ad esempio il ²⁵) gli effetti registrati al termine del trattamento non si mantengono a 4 settimane.

Nel ¹⁵, abbiamo una riduzione del dolore a 3 e 9 mesi ma non a 6 e 12 mesi. Lo studio ²² ha ottenuto riduzioni a 3 settimane, che però non si mantengono a 12 settimane di follow up. Come spiegare queste differenze? Probabilmente ciò è dovuto al fatto che negli studi dove si ha un mantenimento della riduzione del dolore nel tempo (che superi i 3 mesi), i ricercatori hanno insegnato ai soggetti come applicare l'auto-ipnosi (o altre forme di rilassamento) a domicilio e come gestirla in relazione alle fluttuazioni del proprio dolore.

Ciò fa presupporre che l'ipnosi sia efficace, ma richieda anche continua pratica per il mantenimento della condizione raggiunta.

Nell'analizzare i risultati dobbiamo tener conto anche delle numerose variabili presenti in un intervento ipnotico che possono modificarne l'effetto.

A causa della diversità degli studi esaminati è utile riflettere su quali siano i fattori che possono influenzare o meno l'entità dell'effetto ipnotico.

Primo tra tutti i soggetti esaminati negli studi.

Vi sono notevoli differenze tra le varie popolazioni prese in esame. Esse non permettono una piena generalizzazione dei risultati ottenuti. Tuttavia questi meritano di esser presi in considerazione per quanto concerne le singole categorie.

In aggiunta a ciò abbiamo che l'ipnosi non è mai stata applicata nello stesso modo nei vari studi.

In genere avevamo due tipi di intervento: ipnosi somministrata dal terapeuta e auto-ipnosi. La modalità di somministrazione variava a seconda dell'autore.

In genere, le sedute di ipnosi venivano erogate da un terapeuta in un contesto il più ecologico possibile, confortevole, in modo che altre persone non potessero disturbare il trattamento.

Il contesto che circonda il paziente durante la somministrazione dell'intervento ipnotico risulta estremamente importante nella determinazione del suo effetto. L'ambiente, il tipo di suggestione, la modalità di somministrazione, sono elementi chiave che possono influenzare l'entità della risposta. Ci sono studi dove il contesto può aver alterato il risultato.

Ad esempio nello studio,¹⁹ (dove i partecipanti erano bambini), i genitori sono stati invitati a prendere parte attivamente alle sessioni. Questo fatto può aver alterato le caratteristiche del contesto ecologico sopra descritto, influenzando anche il risultato ottenuto (ad esempio alterazioni delle risposte fornite dai bambini dopo l'intervento).

Per quanto riguarda la durata di una seduta, non è stato possibile capire quale fosse quella ideale.

In buona parte dei lavori la durata media di una seduta è stata di circa 20-30 minuti.

Negli studi^{19 27} una seduta aveva durata di 90 minuti.

Anche se non esiste una vera e propria raccomandazione circa la durata minima di una seduta, dai dati esaminati possiamo intuire che una durata superiore ai 20-30 minuti non corrisponde ad una maggiore efficacia dell'ipnosi.

Per l'intervento di auto-ipnosi, le sedute sono state eseguite dal paziente a casa, mediante l'utilizzo di cd, dvd e/o libri.^{15 16 25} In ogni studio è stato prodotto del materiale personalizzato per i pazienti, abbinato a testi standard che spiegavano i meccanismi del processo ipnotico.

Al partecipante è stato consigliato di eseguirla in un luogo confortevole e privo da distrazioni. La sessione doveva durare circa 20 minuti.

Per quanto riguarda la frequenza delle sedute, essa variava molto a seconda degli studi. Ad esempio nei lavori^{14 27} la frequenza era di una volta a settimana, mentre nello studio¹⁹ invece 5 volte a settimana. Nello studio²² sono state eseguite solo 3 sessioni poiché si doveva rispettare i tempi di degenza dei pazienti.

Per gli interventi di auto-ipnosi la frequenza in genere era giornaliera.^{15 16 25}

Anche se non abbiamo raccomandazioni o indicazioni circa la frequenza minima di sedute da applicare per poter avere un miglioramento, dai risultati possiamo dedurre che anche con una sola seduta è possibile ottenere un certo beneficio (estremamente variabile in base alle caratteristiche del soggetto). Inoltre è possibile intuire che se applichiamo un intervento di ipnosi almeno una volta a settimana, possiamo mantenere i risultati nel tempo (anche ad un anno di follow-up ²¹).

Questo ci può far capire che la suggestione post-ipnotica non si riesce a mantenere a lungo nel tempo se non viene alimentata costantemente.

Altro fattore che può influire sulla riduzione del dolore è il tipo di suggestione applicata dal terapeuta.

Dagli studi non è stato possibile estrapolare una modalità standard di applicazione delle suggestioni ipnotiche. Ciò è dovuto al fatto (come spiegato nell'introduzione), che i terapeuti esperti spesso improvvisano, adattano e modificano in corso di seduta le suggestioni, in base alla risposta del paziente. Questa strategia sembra più efficace di una più standardizzata, poiché ogni persona elabora il dolore secondo meccanismi del tutto personali e non standardizzabili. Ogni aspetto che costituisce il dolore ha un determinato peso, diverso per ogni soggetto. Un intervento standard quindi potrebbe funzionare solo su alcuni soggetti ma non sulla maggior parte delle persone.

In alcuni studi è stata presa in considerazione anche la possibilità di applicare suggestioni patologia-specifica.

Ad esempio, lo studio¹⁶ ha indagato se vi fosse una differenza tra l'utilizzo di suggestioni generiche per il dolore o specifiche per la patologia (IBS).

Il risultato è stato che le suggestioni generiche funzionano allo stesso modo di quelle specifiche per la patologia. Ciò conferma il fatto che il dolore del paziente non si compone solo dei singoli aspetti della malattia, ma è fatto da un quadro più ampio, che comprende condizioni generali dell'individuo, esperienze passate, rapporti con i familiari, con la società etc.

Alcuni autori hanno anche cercato di capire se, analizzando i pazienti prima del trattamento, fosse possibile fare una previsione di efficacia dell'ipnosi.

Prima di procedere con allocazione o intervento, in alcuni studi è stato valutato il grado di suscettibilità del paziente all'ipnosi.

Ad esempio lo studio ²⁷ ha utilizzato l' Hypnotic Induction Profile (HIP: H. Spiegel& Spiegel, 2004), un questionario somministrato al baseline, che divideva i soggetti in bassa (0-5) o alta (>5) suscettibilità.

Il risultato è stato che non vi era una forte correlazione tra grado di suscettibilità all'ipnosi e efficacia dell'intervento.

Secondo alcuni autori infatti, le scale di ipnotizzabilità (o suscettibilità) non sono molto efficaci perché, essendo per loro stessa natura standardizzate, non tengono conto delle caratteristiche individuali del soggetto.

Secondo molti autori un soggetto è "ipnotizzabile" semplicemente quando segue le suggestioni, altrimenti non lo è. Questa regola offre il vantaggio di avere a che fare solo con due livelli: ipnosi-sì, ipnosi-no. Alcuni autori considerano questa regola troppo superficiale, ma il vantaggio di tale semplificazione evita di ricercare stati di ipnosi sempre più profondi, inutili sia per i soggetti refrattari al trattamento, sia quando il soggetto è già responsivo alla trance e può svolgere un ottimo lavoro per risolvere le sue problematiche.²⁸

In aggiunta a quanto detto fino ad ora, è importante considerare anche i limiti intrinseci della metodica "Ipnosi".

Innanzitutto dobbiamo tener conto dello scetticismo di base che circonda tale approccio.

A causa degli stereotipi che la riguardano, l'ipnosi gode della fama di essere una tecnica priva di ogni fondamento scientifico. Basti pensare che esiste ancora la credenza che il terapeuta possa riuscire a controllare e manipolare a suo piacimento la mente di un soggetto.

Un'altra credenza, è quella che in ipnosi un individuo possa trascendere i limiti delle proprie capacità fisiche e mentali. Certo è vero che si verificano fenomeni di accresciuta sensibilità, di maggiore memoria, di elevata concentrazione, ma di certo l'ipnosi non produce effetti fisiologicamente impossibili (ad esempio non permette di tornare a muovere un arto paralizzato). ²⁸

Tutto questo ha impedito all'individuo di considerare l'ipnosi come un possibile trattamento per le sue problematiche.²⁸

Inoltre dobbiamo considerare le precauzioni/controindicazioni dell'intervento ipnotico.

Di per sé l'ipnosi non è rischiosa, ma esistono alcuni casi nei quali non è opportuno usarla.

Nel caso in cui un soggetto presenti dei profondi problemi psicologici, l'ipnosi non è consigliabile. In questi casi, l'individuo soffre di una forte conflittualità interna, nella quale non è riuscito a scindere e ad individuare i punti cardine del proprio "io". Si dovrà pertanto evitare l'ipnosi, poiché essa potrebbe addirittura aumentare il disagio del soggetto in questione.²⁸

Inoltre è controindicata per chi ha una diagnosi di patologia psichiatrica (ad esempio negli schizofrenici, negli psicotici e nei bipolari).

Infine l'ipnosi non sarà utilizzabile in soggetti con problematiche cognitive importanti. Sebbene uno studio²² abbia applicato l'ipnosi su un campione di ultra-ottantenni, ottenendo risultati utili, questi non presentavano deterioramento cognitivo.

Va considerato inoltre che, affinché un intervento di ipnosi funzioni, tra terapeuta e paziente si deve instaurare un rapporto di fiducia e affinità reciproca durante la comunicazione (rapport). Se manca questo, l'intervento ipnotico sarà destinato a fallire.

In conclusione, sembra scontato, ma è opportuno ricordare che l'ipnosi non cura la patologia.

Chi manifesta sintomi somatici (dolore, diarrea, ipertensione ecc..) potrà beneficiare del trattamento per il controllo e la riduzione della sintomatologia, ma non potrà di certo sostituire l'ipnosi ai trattamenti medici di base necessari per la cura della problematica.

4.2 RISK OF BIAS CUMULATO

Dall'analisi della qualità degli studi emergono più punti in cui essi risultano deficitari e comportano rischio di bias.

Selection bias sono presenti negli studi in cui non è stata effettuata una randomizzazione nella creazione dei gruppi o nell'ordine di somministrazione e in quelli in cui l'assegnazione dei soggetti ai gruppi o l'ordine dei trattamenti non era nascosta ^{14 15 23 24 25 27}.

Tutti gli studi sono inoltre a rischio di performance bias in quanto, dato il tipo di intervento (ipnosi), non è possibile applicare il blind dei partecipanti.

Solo in alcuni studi ^{25 22 23 24 20 26} abbiamo il blind degli operatori che registravano i dati dai soggetti senza sapere il tipo di intervento cui essi erano stati sottoposti (detection bias).

Infine, la mancanza dell'analisi di alcuni dati potrebbe aver creato degli attrition bias ^{27 14 26 23}.

4.3 LIMITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA

In questa revisione sono presenti alcuni limiti metodologici che meritano di essere affrontati. Nonostante la ricerca abbia coinvolto tre banche dati, è possibile che alcuni studi interessanti ai fini della revisione non siano stati trovati (publication bias).

Limitare la ricerca ad articoli esclusivamente in lingua inglese (language bias) può avere ulteriormente escluso a priori articoli potenzialmente includibili nella revisione.

L'eterogeneità dei lavori per disegno di studio, popolazione, tipo di ipnosi e modalità di somministrazione, non consente una piena generalizzazione dei risultati ottenuti.

5 CONCLUSIONI

Il dolore cronico è una complessa esperienza sensoriale ed emotiva ampiamente variabile tra le persone a seconda del contesto, del significato del dolore e dello stato psicologico della persona.⁷

Spesso è collegato a riduzione della mobilità, del sonno, riduzione dell'appetito, ansia e depressione, assenteismo dal lavoro ed associato con un complesso set di cambiamenti fisici e psicologici.

Per questo rappresenta un'importante sfida terapeutica.^{6 4}

L'ipnosi può essere un valido strumento da utilizzare nei casi in cui i trattamenti standard non riescono ad ottenere risultati soddisfacenti per i pazienti.

I campi di applicazione sono molteplici: dalla patologia muscolo-scheletrica a quella intestinale, al cancro, alle patologie neurologiche.

Non vi sono particolari caratteristiche del paziente che necessariamente ne escludano l'utilizzo (a parte la presenza di una grave compromissione cognitiva o di patologie psichiatriche).

L'ipnosi sembra essere utile nella riduzione del dolore sia nei bambini, sia negli adulti, sia nei grandi anziani.^{22 18 17}

Si è dimostrata utile anche nella gestione di ansia, stress, strategie di coping, depressione.

Ovviamente non sempre l'intervento ipnotico può funzionare. Vi è una grande variabilità tra soggetti, dovuta al fatto che il dolore è composto da diverse dimensioni, ognuna con un peso particolare per ciascun paziente.

Spetta al terapeuta esperto saper riconoscere il peso di tali componenti e costruirvi sopra un intervento ipnotico ad hoc per il paziente. Da questo dipenderà l'efficacia della suggestione.

Perché l'ipnosi possa funzionare è necessario che tra terapeuta e paziente si instauri un rapporto di fiducia e affinità reciproca durante la comunicazione (rapport). Se manca questo, l'intervento ipnotico sarà destinato a fallire.

Inoltre, sebbene l'ipnotizzabilità in passato sia stata costantemente associata ai risultati del trattamento, in realtà essa non predice il successo in un singolo paziente. Anche pazienti con bassi livelli di ipnotizzabilità pre-trattamento possono mostrare riduzioni importanti di dolore.

Non tutti i pazienti sottoposti ad ipnosi però risponderanno al trattamento.

Al termine del percorso alcuni pazienti subiranno un miglioramento e altri no. Alcuni, anche senza miglioramenti rilevanti sul dolore, potranno registrare benefici accessori (minor depressione, minor uso di farmaci, qualità del sonno, gestione dei propri sintomi). ²²

In conclusione, la letteratura supporta l'utilizzo dell'ipnosi come possibile terapia nella gestione del dolore cronico.

Tuttavia le problematiche metodologiche discusse precedentemente richiedono attenzione nella trasposizione dei dati, dalla significatività statistica alla rilevanza clinica.

L'ipnosi può essere molto utile, però non tutti i soggetti ne possono beneficiare allo stesso modo.

Laddove i trattamenti standard risultino inefficaci, una sua applicazione dovrebbe esser presa in considerazione (nell'ambito di un approccio multidisciplinare al dolore).

6 BIBLIOGRAFIA

1. Merskey N B. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Edition. *Seattle, Washingt Int 1994, Assoc Study Pain Press*. 1994.
2. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. 2003;8(3):130-140.
3. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:167-183. doi:10.1586/ern.09.20
4. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. Pain assessment strategies in patients with musculoskeletal conditions. *Reumatismo*. 2012;64(4):216-229.
5. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
6. Louw A, Diener I, Landers MR, Puentedura EJ. Preoperative pain neuroscience education for lumbar radiculopathy: a multicenter randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(18):1449-1457. doi:10.1097/BRS.0000000000000444
7. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):502-511. doi:10.1038/nrn3516
8. Montgomery GWH, Duhamel KN, Redd ' WH. A META-ANALYSIS OF HYPNOTICALLY INDUCED ANALGESIA: How Effective Is Hypnosis? (April 2013):37-41.
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00207140008410045?needAccess=true>.
9. Nooner AK, Dwyer K, DeShea L, Yeo TP. Using relaxation and guided imagery to address pain, fatigue, and sleep disturbances: A pilot study. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5):547-552. doi:10.1188/16.CJON.547-552
10. Hammond DC. A review of the history of hypnosis through the late 19th century. *Am J Clin Hypn*. 2013;56(2):174-191.
11. De Pascalis V, Cacace I, Massicotte F. Perception and modulation of pain in waking and hypnosis: Functional significance of phase-ordered gamma oscillations. *Pain*. 2004;112(1-2):27-36. doi:10.1016/j.pain.2004.07.003
12. De Pascalis V, Magurano MR, Bellusci A. Pain perception, somatosensory event-related potentials and skin conductance responses to painful stimuli in

- high, mid, and low hypnotizable subjects: Effects of differential pain reduction strategies. *Pain*. 1999;83(3):499-508. doi:10.1016/S0304-3959(99)00157-8
13. Harmon TM, Hynan MT, Tyre TE. Improved obstetric outcomes using hypnotic analgesia and skill mastery combined with childbirth education. *J Consult Clin Psychol*. 1990;58(5):525-530. doi:10.1037//0022-006X.58.5.525
 14. Grøndahl JR, Rosvold EO. Hypnosis as a treatment of chronic widespread pain in general practice: A randomized controlled pilot trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:1-7. doi:10.1186/1471-2474-9-124
 15. Jensen MP, Barber J, Hanley MA, et al. Long-term outcome of hypnotic-analgesia treatment for chronic pain in persons with disabilities. *Int J Clin Exp Hypn*. 2008;56(2):156-169. doi:10.1080/00207140701849486
 16. Gulewitsch MD, Schlarb AA. Comparison of gut-directed hypnotherapy and unspecific hypnotherapy as self-help format in children and adolescents with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: A randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1351-1360. doi:10.1097/MEG.0000000000000984
 17. Rutten JMTM, Vlieger AM, Frankenhuis C, et al. Home-Based Hypnotherapy Self-exercises vs Individual Hypnotherapy With a Therapist for Treatment of Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, or Functional Abdominal Pain Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):470-477. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0091
 18. Butler LD, Symons BK, Henderson SL, Shortliffe LD, Spiegel D. Hypnosis Reduces Distress and Duration of an Invasive Medical Procedure for Children. *Pediatrics*. 2005;115(1):e77-e85. doi:10.1542/peds.2004-0818
 19. Gulewitsch MD, Müller J, Hautzinger M, Schlarb AA. Brief hypnotherapeutic-behavioral intervention for functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in childhood: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2013;172(8):1043-1051. doi:10.1007/s00431-013-1990-y
 20. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SCS, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for Children With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1430-1436. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.072
 21. Hosseinzadegan F, Radfar M, Shafiee-Kandjani AR, Sheikh N. Efficacy of Self-Hypnosis in Pain Management in Female Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Clin Exp Hypn*. 2017;65(1):86-97.

doi:10.1080/00207144.2017.1246878

22. Ardigo S, Herrmann FR, Moret V, et al. Hypnosis can reduce pain in hospitalized older patients: A randomized controlled study. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):4-11. doi:10.1186/s12877-016-0180-y
23. Abrahamsen R, Baad-Hansen L, Svensson P. Hypnosis in the management of persistent idiopathic orofacial pain - Clinical and psychosocial findings. *Pain*. 2008;136(1-2):44-52. doi:10.1016/j.pain.2007.06.013
24. Winocur E, Gavish A, Emodi-Perlman A, Halachmi M, Eli I. Hypnorelaxation as treatment for myofascial pain disorder: A comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(4):429-434. doi:10.1067/moe.2002.122587
25. Jensen MP, Barber J, Romano JM, et al. A comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn*. 2009;57(2):198-221. doi:10.1080/00207140802665476
26. Tan G, Rintala DH, Jensen MP, Fukui T, Smith D, Williams W. A randomized controlled trial of hypnosis compared with biofeedback for adults with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2015;19(2):271-280. doi:10.1002/ejp.545
27. Butler LD, Koopman C, Neri E, et al. Effects of Supportive-Expressive Group Therapy on Pain in Women With Metastatic Breast Cancer. *Heal Psychol*. 2009;28(5):579-587. doi:10.1037/a0016124
28. Zahi arnon. Spiritual -Transpersonal Hypnosis. *Contemp Hypn*. 2009;26(1):48-59. doi:10.1002/ch

APPENDICE 1: TABELLE RISK OF BIAS SINGOLI STUDI

Articolo ¹⁶ (Marco D. 2017)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		Randomization to (i) GDHT or (ii) UHT was performed on the basis of a computerized random number generator.
Allocation concealment (selection bias)		computerized random number generator.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Children/adolescents and their parents were fully informed about the content, goal, and randomization before participation and provided informed consent to participate in the study
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Because this was a psychotherapy trial, blinding of condition was not possible.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		Data of the participants were analyzed as per protocol; because of the preliminary setting of the study and the small sample, only participants with two complete measurements (before and after) were included. In addition, an intention-to-treat analysis was carried out for the primary outcome (symptom diary). For this analysis, we used the last observation carried forward method for missing follow-up data.
Selective reporting		This pilot study is based on two measurements. Participating children/adolescents and their parents completed several questionnaires before the randomization and the start of the intervention period, which lasted 12 weeks. A second measurement was taken directly after the respective intervention. All outcome measures were assessed at both measurement time points.
Other bias		

Articolo ¹⁵ (Jensen, 2008)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		No randomization (case series)
Allocation concealment (selection bias)		Only a treatment (hypnosis)
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Study design
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Because this was a psychotherapy trial, blinding of condition was not possible.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		All outcomes are reported.
Selective reporting		The 10-session intervention protocol provided to the participants in this study was described in detail (Jensen 2005).
Other bias		The limitations of the current study include the relatively low sample size and the fact that the practice tapes, given just after the 3- and 6-month assessment points, were not given to the participants on a random basis. Also, the study design is an uncontrolled case series.

Articolo ²⁷ (Butler, 2009)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		Participants were randomized to treatment or control conditions by the project director, using adaptive randomization biased coin-design method to ensure comparability of medical status in treatment and control conditions.
Allocation concealment (selection bias)		
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Because this was a psychotherapy trial, blinding of condition was not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Because this was a psychotherapy trial, blinding of condition was not possible.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		Applying intention-to-treat analyses to data from this population that had so many incomplete assessments (due to illness and death) may also limit the ability to identify positive effects for those able to participate throughout the inter- vention.
Selective reporting		For details on the study procedure, see Classen et al., 2001). All outcomes were reported.
Other bias		The study's generalizability may be limited to predominantly White, middle to upper class women with MBC. It is not known whether SET would be as equally effective in reducing pain and suffering for people who come from a wider range of ethnic and socioeco- nomic status backgrounds or who experience other types of cancer or pain.

Articolo ¹⁴ (Grndhal, 2008)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		The study is a randomized, controlled study, and was conducted during 2001 – 2003
Allocation concealment (selection bias)		
Blinding of participants and personnel (performance bias)		The main autor applied the intervention and recorded outomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Non blinding: The main autor applied the intervention and recorded outomes.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		The two groups initially were very different according to their level of suffering: the treatment group starting at 62.5 and the control group at 37.2.
Selective reporting		All outcomes were correctly analyzed and reported.
Other bias		This kind of study may be biased by the patients' wishes to give good evaluations in order to please their therapist, which will tend to influence the results in a positive direction

Articolo ²⁵ (Jensen 2009)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		Quasi-experimental trial
Allocation concealment (selection bias)		Partial Randomization: The first 8 eligible participants who agreed to participate in this study were given a standardized self-hypnosis training protocol (HYP), The next 14 eligible study participants were randomly assigned (via a computer-generated list of random numbers) to one of the two treatment conditions ($n = 7$ per condition)
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Blind of the examiners. No blind of the subjects.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Amount and effects of self-hypnosis and relaxation practice after treatment were assessed via telephone interview by a research assistant blind to treatment condition.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		No lost to f.up.
Selective reporting		All outcomes were reported.
Other bias		Three limitations of the current study should be kept in mind when interpreting the results: (a) the quasi-experimental design; (b) the low sample size; and (c) the inclusion of the 8 participants in the analyses of the HYP condition who had been given HYP from the start in order to increase the power of the analyses, the inclusion of these participants in the analyses limits our ability to draw causal conclusions.

Articolo ¹⁷ (Rutten, 2017)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		A randomized controlled trial (RCT) with 1 year follow- up is currently conducted to evaluate the efficacy of indi- vidual HT
Allocation concealment (selection bias)		Children are randomly allocated using a computerized random- number generator for concealment, to either individ- ual hypnotherapy given by a qualified therapist or home-based therapy with hypnotherapy exercises on CD. Randomization is performed on a 1:1 basis with varying block sizes of 2, 4 and 6.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Given the nature of HT, blinding of patients and health care professionals involved in the treatment of the participants is not possible.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		We don't know if the examiners were blinded.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		All patients complete the trial. All datas were reported.
Selective reporting		Protocol available, all outcomes were reported.
Other bias		

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		The study used a randomized, single-blind, four-group design
Allocation concealment (selection bias)		Participants were randomly assigned by the therapist to one of the four conditions using a table of random numbers.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		The study coordinator did not know to which group the participants were assigned.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		High dropout rate (37%) among the 159 participants who were randomized to a treatment group
Selective reporting		Protocol well described. All outcomes were reported.
Other bias		Only a population. The study is limited by the fact that it is primarily targeted on male veterans with a long-standing history of generally severe chronic musculoskeletal low back pain. Thus, the findings do not necessarily generalize to non-veterans or to individuals with low back pain of shorter duration

Articolo ²⁴ (Winoncur, 2002)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		No randomization.
Allocation concealment (selection bias)		Patients were allocated to 1 of the 3 possible age-matched treatment groups in a proportion of 4:4:3 according to an age-matched protocol.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		The clinician was blinded regarding the patient's group (Hyp, OA, or MT).
Blinding of outcome assessment (detection bias)		We don't know if the examiners were blinded.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		No data were lost.
Selective reporting		Treatment protocol included 5 sessions during a period of 49 days (S0, S1, S2, S3, and S4, as specified later). All outcomes were reported.
Other bias		Type of study. Size of sample.

Articolo ²⁰ (Vilieger, 2007)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		Single-blind randomized controlled trial.
Allocation concealment (selection bias)		Patients were randomly allocated using a computerized random-number generator for concealment to either HT or standard medical care.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Participants were not blinded to their form treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		outcomes assessed by an investigator who was blinded for treatment allocation.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		All analyses were performed using the intention to treat principle. Differences between the 2 therapy groups at baseline were analyzed by means of a χ^2 or t test. Missing data of the diary values were handled using replacing missing values with estimates computed with the linear interpolation method. The last valid value before the missing value and the first valid value after the missing value were used for interpolation.
Selective reporting		Protocol described and available, all outcomes were reported.
Other bias		The study was only a single-blind trial

Articolo ²³ (Abrahamsen, 2007)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		A patient blinded, controlled randomized study. We don't know anything else
Allocation concealment (selection bias)		We don't know how the randomization was done.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		The subjects were blinded to the treatment and had no previous experience with hypnosis.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		The clinician were blinded to the hypnotisability during treatment. All data were entered by a blinded assistant.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		There was a dropout of three patients in the control group Data from these three patients were therefore not included in the study.
Selective reporting		Protocol available. Outcomes reported.
Other bias		

Articolo ²² (Ardigo, 2016)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		A single center randomized controlled trial using a two arm design (hypnosis versus massage) to assess the effect of hypnosis on the management of chronic pain in elderly patients.
Allocation concealment (selection bias)		A randomization list to attribute patients to the two treatment groups was obtained with Stata "ralloc" function with an allocation ratio of 1, randomized block sizes ranging from 4 to 8 and no stratification. To guarantee allocation concealment the clinician called one of the authors who was not in charge of the patient and was responsible for randomized allocation.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Participants not blinded. Examinators were blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		The rater who completed the questionnaire was blinded to the allocation group.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		No data lost. No differences between both groups.
Selective reporting		Outcomes correctly reported. Protocol was fully described.
Other bias		The short duration of the intervention. (low number of sessions)

Articolo ¹⁹ (Gulewitsch, 2013)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		This study aimed to evaluate a brief hypnotherapeutic-behavioral intervention program in a prospective randomized controlled design.
Allocation concealment (selection bias)		38 participant families were randomly assigned following simple randomization procedures (computerized random number generator) to TG (n = 20) or WCG (n = 18).
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Staff, examiners and participants weren't blind.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Staff, examiners and participants weren't blind.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		All 38 patients complete the study. No lost to f.up. and no datas were lost.
Selective reporting		Protocol descripted. Primary and secondary outcomes were reported.
Other bias		

Articolo ²¹ (Hosseinadegan, 2016)

Item	Risk of bias	Motivo
Random sequence generation (selection bias)		Randomized controlled study.
Allocation concealment (selection bias)		Sixty enrolled patients were then randomized to two groups by numbers generated by RandList in which 30 individuals were included equally.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		Non blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		Non blinding. Clinicians applied the intervention and recorded outcomes.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias)		All patients complete the trial.
Selective reporting		Only primary outcome was reported.
Other bias		