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 2017/2018 Campus Universitario di Savona

La pain neuroscience education nel paziente con dolore cronico: una revisione sistematica con meta-analisi

Candidato:

Dott. Marco Donzelli

Relatore:

Dott. Andrea Polli

INDICE Pag.

Abstract 02

2 - Materiali e metodi 07

2.1 - Criteri di inclusione/esclusione degli studi 07

2.2 - Metodo di ricerca 08

2.3 - Selezione degli studi 08

2.4 - Estrazione dei dati e gestione 09

2.5 - Valutazione della qualità metodologica 09

2.6 - Misure dell'effetto del trattamento 10

3 - Risultati 11

3.1 - Risultati della ricerca 11

3.2 - Descrizione degli studi 12

3.3 - Risk of bias degli studi inclusi 15

3.4 - Valutazione dell'effetto dell'intervento 17

4 - Discussione 21

5 - Conclusione 24

6 - Bibliografia 24

Abstract

Background

Una delle sfide in ambito clinico più difficili è rappresentata dalla gestione del paziente con dolore cronico. Il modello comunicativo biomedico, saldamente ancorato a concetti anatomo-strutturali, si è dimostrato incapace di giustificare il rapporto spesso incoerente tra segni clinici e sintomi del paziente. Da evidenze sempre più forti appare lampante l'indiscussa influenza del sistema nervoso centrale (SNC) nel mantenimento del dolore cronico. Inadeguate convinzioni possono influenzare l'esperienza dolorosa stessa del paziente. La pain neuroscience education (PNE) è un approccio educativo che mira a ridurre il dolore modificando le convinzioni del paziente attraverso la riconcettualizzazione del dolore e la descrizione delle caratteristiche neurofisiologiche di quest'ultimo.

Obiettivi

Valutare le evidenze della PNE e della sua integrazione con altre tecniche di trattamento nella gestione del paziente con dolore cronico di natura muscoloscheletrica.

Metodi

E' stata condotta una revisione sistematica consultando i motori di ricerca: Pubmed, Cochrane central e Web of Science. La selezione degli studi è stata svolta da due revisori più un terzo supervisore tramite il portale Rayyan.com. Sono state seguite le linee guida dell'handbook Cochrane in merito alla stesura della revisione in oggetto.

Risultati

Dei 1218 articoli individuati ne sono stati individuati 104 nella fase di lettura degli abstract e da essi, a seguito della lettura dei testi completi, sono stati inclusi nella revisione sistematica 11 articoli sul tema della PNE. Sono stati valutati gli outcome primari relativi a dolore, disabilità e qualità della vita così come outcome secondari di carattere psicosociale: catastrofizzazione, chinesiofobia e percezione di malattia.

Conclusione

Attualmente esistono limitate ma promettenti evidenze a supporto della PNE in associazione ad altre tecniche di trattamento quali esercizio terapeutico e terapia manuale. Saranno necessari studi su campioni più ampi e con costrutti più consistenti tra loro per comprendere meglio la reale utilità clinica di tale approccio.

1 - Introduzione

Classificazione del dolore cronico

Il dolore cronico può essere una condizione debilitante ed influenzare negativamente aspetti fondamentali dell'individuo come le attività quotidiane, il lavoro, la partecipazione sociale ed in generale la qualità della vita. Tale condizione affligge circa il 20% della popolazione generale (1). Possiamo distinguere tre tipi di dolore: nocicettivo, neuropatico o da sensibilizzazione centrale.

Il dolore acuto insorge con buona approssimazione dal tessuto danneggiato e tale dolore è chiamato nocicettivo ed è definibile come "*un segnale che insorge dall'attivazione di nocicettori all'interno di un tessuto non neurale in uno stato di danno reale o potenziale"*(2). Questo segnale viene poi trasmesso attraverso le radici dorsali del midollo alle regioni del cervello deputate a ricevere lo stimolo. Il dolore neuropatico è invece definibile come "*dolore causato da una lesione o malattia del sistema somatosensitivo nervoso*". Per essere tale è necessario che esista una lesione dimostrabile (osservabile con l'imaging, i test neurofisiologici, i risultati di una biopsia o di laboratorio) o una malattia (ictus, vasculite, diabete, infezioni virali come herpes-zoster) che soddisfi i criteri diagnostici (2). Molte volte, tuttavia, l'estensione o l'intensità del dolore non è facilmente spiegabile dai soli processi istologici, anatomici o biochimici del nostro organismo. In questo contesto si inserisce il meccanismo della sensibilizzazione centrale (2).

Il dolore cronico si definisce come un dolore presente da almeno 3 mesi, e quasi sempre, anche se in forma ampiamente variabile, presenta degli elementi di sensibilizzazione centrale. Ogni individuo può avere combinazioni diverse di dolore nocicettivo, neuropatico e di sensibilizzazione centrale (2). La sensibilizzazione centrale è influenzata da diversi meccanismi: la sensibilizzazione periferica, il sistema immunitario, la modulazione discendente, lo stress, la qualità del sonno e la comunicazione. Tali meccanismi possono coinvolgere le vie ascendenti (bottom-up) o discendenti (top-down) responsabili della modulazione dell'esperienza dolorosa.

Quale approccio al dolore cronico

Il dolore è, al di fuori di ogni equivoco, un fenomeno biopsicosociale (3). L'applicazione principale del modello biopsicosociale è stata, e in buona parte rimane tuttora, quella di focalizzarsi sull'impatto del dolore che ha su chi ne soffre o sulle persone attorno a lui (4). I fattori cognitivi ed emotivi hanno un'importanza cruciale nel determinare l'esperienza dolorosa e questo risiede nelle aree cerebrali che controllano la percezione del dolore, l'attenzione, l'aspettativa e gli stati emotivi (2). Studi di imaging hanno confermato come l'attività delle vie ascendenti e discendenti del dolore siano alterate dagli stati attentivi, da emozioni positive e negative così come da altri fattori non correlati agli stimoli propriamente dolorosi (2). Molte delle moderne terapie non farmacologiche utilizzate nella gestione

del dolore cronico si basano sul modello biopsicosociale e combinano principi comportamentali con terapie cognitive prendendo il nome di "cognitive behavioural therapy" (CBT) (4). La CBT comprende un ampio spettro di tecniche che mirano ad insegnare al paziente come gestire il proprio dolore, adottando comportamenti adeguati alla gestione della propria condizione e modificando credenze errate. La CBT, in generale, contiene al suo interno una certa componente di educazione, Questa educazione si basa sull'assunto che sia necessario imparare a gestire il dolore perché esso non è evitabile ma solo gestibile dando per scontato che le credenze ed aspettative del paziente non possano modificare il suo dolore ma solo permettergli di avere un coping più adeguato in funzione del suo stato di malattia. La PNE, tuttavia, vuole andare oltre questo concetto e porsi l'obiettivo di eliminare o ridurre il dolore, e non di gestirlo, partendo dall'assunto supportato dalle attuali conoscenze neurofisiologiche che le credenze errate possano modulare l'esperienza dolorosa (4).

Dal modello educativo biomedico alla PNE

La PNE è una forma di terapia cognitivo comportamentale che mira a modificare le credenze ed i comportamenti inappropriati attraverso la spiegazione al paziente della biologia e fisiologia del dolore allo scopo di ridurre il dolore stesso (5). Inoltre essa cerca di distogliere l'attenzione associata al problema strutturale ed anatomico del paziente (6). Essa nasce dall'esigenza di sviluppare un modello educativo nuovo e diverso dai tradizionali modelli educativi biomedici fortemente ancorati a descrizioni focalizzate sugli aspetti anatomici, biomeccanici e patofisiologici della malattia (7). In questo modello biomedico il clinico ha lo scopo di descrivere l'esperienza dolorosa attraverso il punto di vista del tessuto, contrapponendo al tessuto sano il tessuto patologico, o evidenziando la deviazione meccanica riscontrata rispetto a quella fisiologicamente attesa, o descrivendo lo stato di malattia come una serie di processi degenerativi dei tessuti. Sebbene questo modello possa avere una rilevanza clinica nelle fasi acute di un trauma, di una malattia, o di un intervento chirurgico, manca della capacità di spiegare i complessi meccanismi associati all'esperienza del dolore, come la sensibilizzazione centrale e periferica, i meccanismi di facilitazione ed inibizione, di neuroplasticità, i cambiamenti del sistema neuro-immuno-endocrino, ed altre dinamiche, tutte coinvolte negli stati di dolore persistente (6,8). Questo modello educativo tradizionale non solo ha dimostrato avere una limitata efficacia nel ridurre il dolore e la disabilità, ma potrebbe contribuire ad aumentare la paura del paziente, l'ansia e lo stress, così da impattare negativamente sugli outcome del paziente stesso (6). Partendo da queste convinzioni inappropriate il paziente, allo scopo di rimuovere il dolore, potrebbe essere spinto a ricercare dei trattamenti che mirino a rimuovere o modificare il problema strutturale ricercando continui trattamenti. Ogni soluzione che si riveli non risolutiva del danno strutturale potrebbe amplificare la condizione del paziente. La rincorsa a continui trattamenti aumenta

la preoccupazione del paziente che rifiuta la possibilità di vivere la propria condizione con una buona qualità di vita in presenza di dolore cronico (9).

Il modello della PNE ha lo scopo principale di riconcettualizzare il dolore (10). Questa riconcettualizzazione può essere definita in quattro aspetti fondamentali: (I) *il dolore non corrisponde ad una misura dello stato di salute di un tessuto*; (II) *il dolore è modulato da molti fattori della sfera somatica, psicologica e sociale dell'individuo*; (III*) la relazione tra dolore e tessuto diventa tanto più imprevedibile quanto maggiore è la durata del dolore*; (IV) *il dolore può essere concettualizzato come la conscia correlazione della percezione implicita che il tessuto sia in pericolo* (10). A supporto di questo processo, vengono fornite al paziente informazioni relative alla biologia e fisiologia del dolore. In tale modo il paziente potrà comprendere quali siano i meccanismi di sensibilizzazione che alimentano il suo dolore e predisporlo a cambiare inadeguate convinzioni. Le metafore risultano essere una potente strategia comunicativa per raggiungere tale scopo.

Meccanismi d'azione della PNE

Il dolore può essere considerato un'inferenza percettiva, esso è la conscia esperienza derivante dalla percezione implicita del cervello nel momento in cui esso si considera in una condizione di pericolo. Considerando la percezione come l'output del cervello di ciò che "verosimilmente rappresenta la realtà" si può intuire che le convinzioni di una condizione di pericolo possano modulare la percezione, indipendentemente dalla modalità con cui tali convinzioni giungono: nocicettive, somatosensitive, somatiche, visive, auditive, cognitive o sociali (4). In questo contesto, l'ipotesi di funzionamento della PNE è che essa riesca a modificare i valori rappresentanti una minaccia per l'organismo associati ad una data quantità di input diretti al cervello.

L'efficacia di un approccio cognitivo nella modifica dei valori percettivi associati ad un certo stimolo è suffragata da numerosi aneddoti e da sempre più numerosi studi (4).

Obiettivo della revisione

Tra le varie forme di educazione la PNE sembra essere potenzialmente efficacie come unica forma di intervento nel paziente con dolore cronico, con effetti immediati nel post trattamento. Tuttavia al momento le sue evidenze sono troppo limitate per giustificare la PNE come unico intervento (4,11). Seppur le sue evidenze stiano crescendo rapidamente, la PNE è stata per lo più investigata come unica forma di trattamento e non come parte di un approccio multimodale (4). L'obiettivo di questa revisione sistematica è di valutare le attuali evidenze della PNE in associazione ad altre tecniche di trattamento a lungo termine nei soggetti che soffrono di dolore cronico muscoloscheletrico e fare una sintesi utile al lettore delle evidenze ad oggi disponibili.

2 - Materiali e metodi

2.1 - Criteri di inclusione/esclusione degli studi

Tipo di studio

Sono stati inclusi solo studi randomizzati e controllati (RCT).

Tipo di partecipanti

Sono stati inclusi tutti gli studi che avessero come campione persone con forme di dolore di origine muscoscheletrica, e non di altra natura: sistemica, metabolica, tumorale o soggetti che avessero subito interventi chirurgici recenti correlati alla patologia causante il dolore. Sono stati inclusi soggetti, senza restrizione d'età che avessero dolore cronico, definito secondo un criterio temporale di almeno 3 mesi di persistenza senza remissione completa.

Tipo di intervento e controllo

L'intervento oggetto di ricerca è la pain neuroscience education (PNE). Per evitare di perdere possibili articoli relativi alla PNE sono state scelte parole chiave ad ampio spettro relative al tema di educazione e comunicazione. Sono stati esclusi tutti gli studi che non avessero come oggetto principale di discussione interventi basati su modelli educativi o comunicativi. Il confronto non è stato specificato e sono stati inclusi nella revisione tutti i tipi i tipi di intervento di confronto tra i quali: altri trattamenti educativi/comunicativi, terapia manuale, esercizio terapeutico ed usual-care. Sono stati inclusi solamente studi nei quali l'effetto dell'intervento educativo fosse misurabile e valutabile singolarmente rispetto ad altri approcci terapeutici. Laddove uno studio abbia confrontato approcci multimodali comprensivi di PNE con altri approcci multimodali, esso è stato escluso. Laddove uno studio abbia confrontato approcci multimodali comprensivi di PNE con lo stesso approccio multimodale privato della PNE o con la sola PNE, esso è stato incluso nella revisione.

Outcome primari e secondari

Come outcome primari sono stato scelti il dolore, la disabilità e la qualità della vita, mentre come outcome secondari sono stati scelti: la chinesiofobia, la catastrofizzazione, e la percezione di malattia. Gli studi che non avessero almeno una delle misure di outcome oggetto di questa revisione sistematica sono stati esclusi. Questa revisione si è voluta focalizzare sulla valutazione dell'efficacia della PNE nel lungo termine. Sono stati inclusi solamente gli studi che avessero un periodo di follow-up non inferiore ad un mese. La scelta di selezionare studi che indagassero gli outcome a lungo termine (oltre i 30 giorni) è stata fatta poiché in letteratura la PNE ha già una rilevante evidenza della sua efficacia nel breve termine ma attualmente non nel lungo termine (12).

Tabella 2.1 - Modello PICOM sul quale si è basata la ricerca sistematica.

	Patients		intervention		Comparison		Outcome		Methods
Termini Mesh	• Chroni pain • Musculoskeletal Pain • Pain, intractable	AND	• Education • Communication	AND			• Social partecipation • Quality of life • Activities of daily living • Pain	AND	• RCT • Randomized • Randomised • Controlled trial
	OR		OR		OR		OR		
Termini liberi	• Widespread pain • persistent pain • chronic pain		• Education • Communication • Health Communication* • Patient education				• Disability • Quality of life • Participation • Activity limitation • Activities of daily living • Pain		

2.2 - Metodo di ricerca

E' stata eseguita una ricerca sistematica nelle seguenti banche dati: Pubmed, Cochrane central, Web of Science. Non sono state utilizzate altri canali o fonti di ricerca. La stringa di ricerca è stata adattata per ogni singolo motore di ricerca secondo la sintassi specifica propria di ciascun database a partenza dalla tabella PICOM (13) visibile nella tabella 2.1. Sono stati utilizzati sia termini mesh che termini liberi. La ricerca è stata effettuata nella data del 17 Ottobre 2018. Il processo di creazione del quesito clinico e della definizione delle stringhe di ricerca è stato svolto da 2 revisori supervisionati da un terzo revisore. La prima stringa di ricerca creata è stata quella relativa a Pubmed. Le successive stringhe di ricerca per Cochrane e Web of Science sono state adattate partendo dalla stringa di Pubmed. Si riporta di seguito la stringa di ricerca utilizzata per Pubmed: (((((((RCT) OR randomized) OR randomised) OR "controlled trial")) AND ((((((((((disability) OR "quality of life") OR participation) OR "activity limitation") OR "activities of daily living") OR ADL) OR "Social Participation"[Mesh]) OR "Quality of Life"[Mesh]) OR "Activities of Daily Living"[Mesh]) OR "Pain"[Mesh]) OR pain)) AND ((((((education) OR communication) OR "health communication*") OR "patient education") OR "Education"[Mesh]) OR "Communication"[Mesh])) AND ((((((("widespread pain") OR "Chronic Pain"[Mesh]) OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh]) OR "Pain, Intractable"[Mesh]) OR "persistent pain") OR "chronic pain").

2.3 - Selezione degli studi

Le fasi di lettura degli abstracts e di successiva lettura dei full-text degli articoli rimasti è stata svolta da 2 revisori indipendenti. La fase di lettura degli abstracts e dei full-text è stata svolta da 2 revisori rispettando una checklist di criteri concordata anticipatamente. Gli articoli in conflitto sono stati risolti tramite discussione. Alla fine del processo di inclusione sono stati selezionati 11 studi da includere nella revisione sistematica.

2.4 - Estrazione dei dati e gestione

Il processo di esclusione è avvenuto utilizzando il software Rayyn (14). L'elenco degli abstract è stato importato dal revisore supervisore che ha messo in cieco i 2 revisori che hanno svolto il lavoro di screening degli abstract. La fase di lettura full-text dei rimanenti articoli non è avvenuta in cieco ma entrambi i revisori hanno letto tutti gli articoli e raggiunto un consenso tramite discussione. Il terzo revisore ha supervisionato le varie fasi del lavoro. Il processo di esclusione degli articoli ha seguito le linee guida PRISMA 2009 (15) ed è stato svolto dagli stessi 2 revisori.

2.5 - Valutazione della qualità metodologica

Per la valutazione metodologica della qualità degli studi inclusi in questa revisione è stato utilizzato il modello del risk of bias della Cochrane library (16) basato sui domini. Due revisori hanno svolto indipendentemente la valutazione, risolto i conflitti e raggiunto un consenso tramite discussione. Non è stato necessario interpellare il terzo revisore supervisore. I domini che sono stati valutati per ogni studio sono stati: *random sequence generation* (selection bias: si valuta come è stata creata la randomizzazione finalizzata a distribuire i partecipanti all'interno dei vari bracci di intervento); *allocation concealment* (selection bias: si valuta l'occultamento dell'allocazione, ossia come le informazioni relative all'assegnazione dei pazienti ai bracci di intervento sono state gestite); *blinding of patients and personnel* (performance bias: si valuta se i pazienti o colui che ha erogato l'intervento fossero in cieco); *blinding of outcome assessment* (detection bias: si valuta se colui che raccoglie i dati di outcome sia in cieco o meno rispetto al braccio di trattamento); *incomplete outcome data* (attrition bias: si valuta la quantità di perdita di dati causata dalla perdita di pazienti ai follow-up. Per questa revisione sono stati scelti i seguenti criteri per determinare se lo studio fosse ad alto rischio di attrition bias: un tasso di drop-out per ogni braccio superiore al 15% al follow-up, un evidente sbilanciamento di drop-out tra i bracci, dei drop-out causati da motivazioni diverse tra i bracci di intervento); *selective reporting* (reporting bias: si valuta se l'autore abbia inserito nella discussione tutti gli outcome dichiarati ad inizio nelle premesse); *Other* (in questo dominio sono stati inclusi bias di popolazione con caratteristiche demografiche eterogenee, interessi personali di pubblicazione degli autori, samples size troppo piccoli o studi pilota).

Il risk of bias all'interno di ogni studio è stato così caratterizzato:

- basso rischio di bias (+): bias che difficilmente è andato ad alterare i risultati dello studio e tutte le informazioni per determinarlo sono contenute all'interno dello studio;
- alto rischio di bias (-): bias che con forte probabilità ha ridotto l'affidabilità dei risultati dello studio;

- rischio di bias incerto: il rischio di bias non è determinabile per insufficienti informazioni reperite all'interno dello studio.

Per valutare la qualità metodologica di un singolo studio o di gruppi di studi, l'autore di questa revisione ha posto discrezionalmente i seguenti criteri:

- Scarsa qualità metodologica con meno del 50% di domini a basso rischio di bias;
- Sufficiente qualità metodologica tra il 50-75% di domini a basso rischio di bias;
- Buona qualità metodologica con più del 75% di domini a basso rischio di bias.

Tabella 2.2 - Risk of bais

	Random sequence genaration	Allocation concelament	Blinding of partecipant and personnel	Bliding of outcome	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other
Rizzo et al (2018)	+	+	-	-	+	+	-
Thorn et al. (2018)	+	?	-	+	+	+	+
Gema et al. (2017)	+	+	-	?	+	+	-
Ris et al. (2016)	+	+	-	-	-	+	+
Lochting et al. (2016)	+	?	-	?	-	+	-
Beltranalacreu et al. (2015)	+	?	-	?	+	+	+
Pires et al. (2014)	+	+	-	-	+	+	-
Van Oosterwijck et al. (2013)	+	+	-	+	+	+	+
W. van Ittersum et al. (2013)	+	+	-	+	-	+	+
Gallagher et al. (2013)	+	+	-	+	+	+	+
Sorensen et al. (2010)	+	+	-	-	-	+	?

Legenda

Basso rischio di bias	+
Alto rischio di bias	-
Rischio di bias incerto	?

2.6 – Misure dell'effetto del trattamento

Laddove reputato opportuno sono state eseguite delle meta-analisi sugli outcome primari e secondari oggetto di questa revisione. In generale, considerando l'eterogeneità degli studi, nelle meta-analisi è stato incorporato il modello di calcolo statistico del "random effects model", poiché più adatto nella gestione di gruppi di dati eterogenei tra loro. Il random effects model si contrappone al fixed effects model utilizzato all'interno delle meta-analisi quando l'eterogeneità dei risultati è ignorabile (16). Tutte le misure di outcome utilizzate nelle meta-analisi sono di tipo quantitativo e continuo. Tutti gli outcome oggetto di questa revisione sono di tipo patient-reported-outcome, ossia outcome soggettivi misurati attraverso questionari compilati dal paziente stesso. Quando all'interno di una meta-analisi i risultati tra i vari studi derivano dalle stesse scale di misura è opportuno utilizzare il metodo del

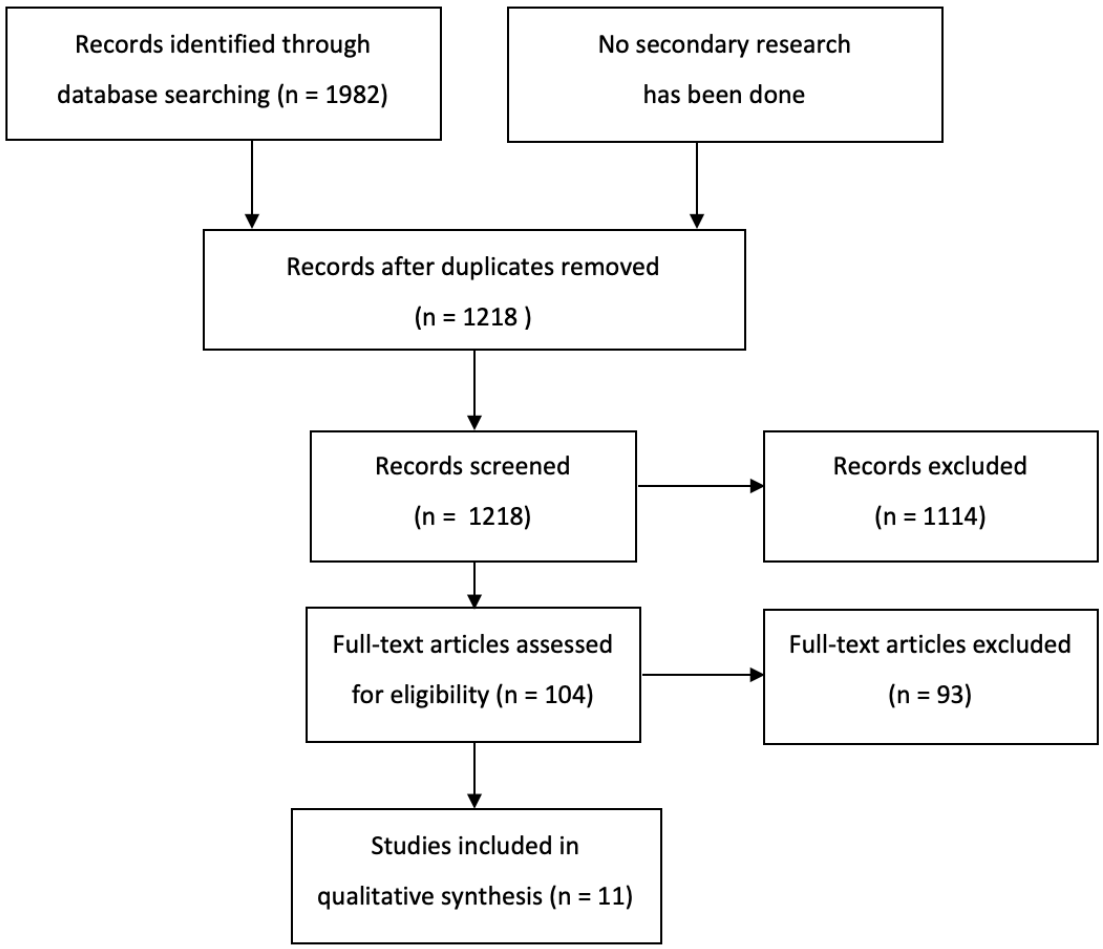
calcolo dell'effetto basato sulla differenza delle medie. Quando invece scale psicometriche di misura differenti vengono utilizzate per misurare uno stesso outcome oggetto di meta-analisi, risulta più opportuno utilizzare il metodo del calcolo dell'effetto basato sulla differenza media standardizzata ("standard mean difference" SMD). Sfortunatamente quando l'uso della SMD è necessario, risulta difficile per il lettore interpretare l'effetto del trattamento ("effect sizes") sull'outcome in questione rispetto a valori clinicamente rilevanti come il minimal clinical important difference (MCID). Per risolvere questo problema sono state individuate regole empiriche per interpretare la SMD, nate principalmente tra ricercatori delle scienze sociali per interpretare l'effect sizes (17). L'interpretazione degli effect sizes è così di seguito considerata in questa revisione: < 0,4 effect sizes piccolo, tra 0,4 e 0,7 effect sizes moderato, > 0,7 effect sizes ampio).

3 - Risultati

3.1 - Risultati della ricerca

La ricerca ha generato: 588 risultati per Medline; 742 risultati per Cochrane central, 652 risultati per Web of Science. Non è stata eseguita alcuna ricerca analitica secondaria per ricercare studi aggiuntivi da includere nella revisione che avrebbero potuto rispettare i criteri di inclusione. Dopo aver escluso i duplicati sono stati ottenuti un totale di 1218 articoli. A seguito del processo di screening sono stati esclusi 1114 articoli. Dei 104 articoli rimasti sono stati letti gli articoli per intero e ne sono stati esclusi 93. Al termine del processo sono stati individuati 11 articoli da includere nella revisione (flowchart tabella 3.1).

Tabella 3.1 - Flowchart PRISMA di esclusione/inclusione degli articoli individuati



3.2 - Descrizione degli studi

Sono stati inclusi 11 studi: Rizzo et al. 2018 (18), Thorn et al. 2018 (19), Gema et al. 2017 (20), Ris et al. 2016 (21), Lochting et al. 2016 (22), Beltran-alacreu et al. 2015 (23), Pires et al. 2014 (24), Van Oosterwijck et al. 2013 (25), W. van Ittersum et al. 2013 (26), Gallagher et al. 2013 (27), Sorensen et al. 2010 (28). In ogni studio i partecipanti avevano dolore da almeno 3 mesi. Due studi sono stati condotti su soggetti con fibromialgia (25) (26), cinque studi sono stati condotti su soggetti con mal di schiena cronico, ossia low back pain (LPB) (18,20,22,24,28) , due studi sono stati condotti su soggetti con dolore muscoloscheletrico cronico di varia natura (19,27), ed infine due studi sono stati condotti su soggetti con dolore al collo, ossia neck pain (NP) (21,23). Il campione dei partecipanti agli studi è oscillato tra i 30 (25) ed i 290 (19) individui. Tutti i partecipanti sono adulti aventi tutti più di 18 anni e meno di 80 anni, tuttavia in uno studio non è stato specificato il limite superiore d'età (21). In quattro studi la fascia d'età è stata tra i 18 ed i 65 (23–26), in uno tra i 18 e 80 (18), in uno tra i 19 e 71 (19), in uno studio tra i 20 e 75 (20), in uno studio tra i 18 e 75 (27), in uno studio tra i 18 e 60 (28), in uno studio tra i 20 e 55 (22) ed in uno maggiore di 18 (21). Per quanto riguarda il tipo

di reclutamento scelto per selezionare i partecipanti agli studi: sette studi hanno reclutato i pazienti tramite referral di un specialista che ne ha valutato l'eleggibilità (19,21–23,25,26,28); tre studi hanno reclutato i pazienti tramite wait-list (18,24,27); ed uno studio ha reclutato i pazienti tramite volantino affisso in una struttura riabilitativa privata (20). I trail sono stati condotti negli Stati Uniti (18,19), Spagna (20,23), Danimarca (21,28), Portogallo (24), Norvegia (22), Australia (27), Belgio (25,26).

Tabella 3.2 Sintesi della descrizione degli studi

Autore ed anno N. campione (Intervento / controllo) e fascia d'età	**Popolazione con dolore da almeno 3 mesi**	**Forma di erogazione dell'intervento / controllo**	**Intervento/i**	**Controllo**	**Outcome primari oggetto di revisione / secondari rilevanti**	**Follow-up**	**Risultati**
Rizzo et al. (2018) RCT N. = 100 (50/50) Fascia d'età 18-80 anni	Low back pain cronico	Intervento e controllo: 4 sessioni di gruppo + Materiale informativo cartaceo.	4 lezioni sulla Pain education (PE) tratte dal libro "Explain Pain" che hanno trattato di: il dolore come esperienza normale; il cervello come un sistema d'allarme; alterazioni del SN; "una lesione non coincide con il dolore", strategie di pacing e di graded exposure. Per ogni sessione in aggiunta sono state somministrate delle tecniche ipnotiche per rinforzare la PE. Consegna di materiale cartaceo relativo a PE e suggestioni ipnotiche.	4 lezioni sulla Pain education (PE) uguali al braccio di intervento. Alle sessioni non è stata aggiunta la parte relativa all'ipnosi. Consegna di materiale cartaceo relativo alla sola PE.	*Primari:* -Dolore (NRS) -Disabilità (RMDQ) *Secondari:* -Catastrofizzazione (PCS)	2 settimane 3 mesi	Nessuna differenza nel dolore medio ma riduzione dell'intensità del dolore massima. Riduzione della disabilità e catastrofizzazione e rispetto al controllo a 2 settimane e 3 mesi.
Thorn et al. (2018) RCT N. = 290 (95/97/98) Fascia d'età 19-71 anni	Dolore muscolo-scheletrico cronico, soggetti con basso reddito	Intervernti: 10 Sessioni di gruppo settimanali da 90 minuti l'una. Controllo: Varie forme, non meglio specificato.	Intervento 1: Cognitive behavioural therapy semplificata (CBT) composta da rinforzo motivazionale, pain education e gestione del dolore (ristrutturazione cognitiva, gestione del pacing e rilassamento Intervento 2: Pain education che ha fornito informazioni relative alla natura del dolore mirate all'autogestione del dolore promuovendo la discussione	Usual care: tutti i gruppi hanno usufruito di varie forme di assistenza medica da fonti esterne.	*Primari:* -Dolore (BPI-SF) -Disabilità (BPI-SF)	6 mesi	Entrambi i gruppi di intervento hanno evidenziato un miglioramento mantenuto nel tempo dell'intensità del dolore e della disabilità sia nel post-trattamento (10 settimane) sia al follow-up rispetto all'usual care.
Gema et al. (2017) RCT N. = 56 (28/28) Fascia d'età 20-75 anni	Low back pain cronico	Intervento: 2 Sessioni di gruppo da 30-50 min. per il PNE e sessioni giornaliere home based per il TE. Controllo: sessioni giornaliere home-based per 3 mesi.	Neurophysiology pain education (PNE) + esercizio terapeutico (TE). L'intervento di PNE ha spiegato e discusso i principali concetti della neurofisiologia del dolore, basandosi sul libro "Explain Pain". Alla fine delle sessioni è stato fornito un volantino informativo per rinforzare i concetti discussi.	Esercizio terapeutico (TE) composto da esercizi di controllo motorio, stretching e aerobilci. 1 sessione di gruppo supervisionata dopodiché svolgimento giornaliero degli esercizi per 3 mesi.	*Primari:* -Dolore (NPRS) -Disabilità (RMDQ) *Secondari*: -Catastrofizzazione (PCS) -Chinesiofobia (TSK)	1 mese 3 mesi	Riduzione dell'intensità del dolore, della disabilità e della catastrofizzazione e rispetto al gruppo di controllo
Ris et al. (2016) RCT N. = 200 (101/99) Fascia d'età >18 anni	Neck Pain cronico	Intervento: 4 sessioni (1 al mese) da 90min. di PE + 8 sessioni da 30min. di esercizi Controllo: 4 sessioni nelle stesse modalità del braccio di intervento.	Pain education (PE) + esercizi (esercizi progressivo e esposizione graduale all'attività). La PE si è focalizzata sulla educazione alla gestione del dolore attraverso: comprensione ed accettazione del dolore, impostazione di obiettivi e miglioramento della partecipazione sociale e lavorativa basata su un costrutto cognitivo.	Pain education (PE) nelle stesse modalità del braccio di intervento.	*Primari:* -Qualità della vita (SF36-PCS)	4 mesi	Miglioramento della qualità della qualità della vita nel gruppo di intervento rispetto al controllo.

Autore ed anno N. campione (Intervento / controllo) e fascia d'età	Popolazione con dolore da almeno 3 mesi	Forma di erogazione dell'intervento / controllo	Intervento/i	Controllo	Outcome primari oggetto di revisione / secondari rilevanti	Follow-up	Risultati
Lochting et al. (2016) RCT N. = 216 (110/106) Fascia d'età 20-55 anni	Low back pain	Intervento e controllo: 4 sessioni individuali settimanali da 30 min.	Educazione cognitiva basata sulla pain neuroscience education (PNE) che si è basata sulla comprensione della fisiologia del dolore.	Usual care	*Primari:* -Disabilità (RMDQ) -Qualità della vita (PGI) *Secondari:* -Percezione di malattia (Brief IPQ) -Catastrofizzazione (PCS)	1 mese 12 mesi	Nessuna differenza negli outcome tra i due gruppi, ad esclusione della percezione di malattia in cui è stato trovato un miglioramento nel gruppo di intervento.
Beltran-alacreu et al. (2015) RCT N. = 45 (15/15/15) Fascia d'età 18-65 anni	Neck pain cronico	Interventi e controllo: 10 / 8 Sessioni individuali	Intervento 1: programma di terapia manuale (8 sessioni + terapia educazionale (TPE) (2 sessioni). La TPE ha avuto lo scopo di modificare erronee credenze relative al dolore e migliorare le strategie do coping. Intervento 2: stessa cosa dell'intervento 1 + un programma di esercizi.	programma di terapia manuale soltanto (8 sessioni).	*Primari:* -Disabilità (NDI) *Secondari:* -Chinesiofobia (TSF e FABQ)	1 mese 2 mesi 4 mesi	Entrambi i gruppi di intervento hanno registrato una riduzione simile di disabilità maggiore che nel gruppo di controllo. Riduzione della chinesiofobia in entrambi i gruppi di intervento ma non nel gruppo di controllo.
Pires et al. (2014) RCT N. = 62 (30/32) Fascia d'età 18-65 anni	Low back pain cronico	Intervento: 2 sessioni di gruppo di PNE da 90 min. + 12 sessioni di gruppo in acqua da 30/50 min. Controllo: 12 sessioni di gruppo in acqua da 30/50 min.	Programma di esercizi acquatici + pain neuroscience education (PNE) basata sui principi del libro "Explain Pain" di Butler e Moseley.	Programma di esercizi acquatici	*Primari:* -Dolore (VAS) -Disabilità (QBPDS) *Secondari:* -Chinesiofobia (TSK)	6 settimane 3 mesi	Riduzione del dolore nel gruppo di intervento rispetto al controllo. Nessuna differenza di disabilità o chinesiofobia tra i 2 gruppi
Van Oosterwijck et al. (2013) RCT n=30 (15/ 15) Fascia d'età 18-65 anni	Fibromialgia	Intervento: 2 sedute individuali da 30 min + materiale scritto Controllo: 2 sedute individuali	Pain physiology education (PNE). Educazione alla neurofisiologia del dolore. Sono state immagini, esempi e metafore relative alla neurofisiologia del dolore. L'educazione si è concentrata sulla differenza tra "nocicezione" e "dolore", insegnando ai pazienti che il SNC ha la capacità di aumentare o diminuire la sua sensibilità (neuroplasticità) per aiutarli ad affrontare il dolore cronico. I pazienti sono stati motivati ed istruiti ad applicare le loro nuove conoscenze nella vita quotidiana.	Self-management education. Educazione a tecniche di autogestione, insegnando ai pazienti a gestire le loro attività quotidiane rispettando i sintomi e in modo da raggiungere un equilibrio tra attività e riposo per evitare l'esacerbazione ed aumentare l'attività. I pazienti sono stati motivati ed istruiti ad applicare le loro nuove conoscenze nella vita quotidiana.	*Primari:* -Dolore (SSP) -Disabilità (FIQ) -Qualità della vita (SF-36) *Secondari:* -Catastrofizzazione (PCS) -Chinesiofobia (TSK)	2 settimane 3 mesi	Riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita nel gruppo di intervento rispetto al controllo al follow-up finale ma non a quello intermedio. Miglioramento in entrambi i gruppi di tutti gli outcome secondari senza tuttavia differenza significative tra di essi.
W. van Ittersum et al. (2013) RCT n=105 (53/ 52) Fascia d'età 18-65 anni	Fibromialgia	Intervento e controllo: Opuscolo cartaceo forma scritta + un massimo di 2 telefonate di supporto dopo 2 settimane dall'inizio dell'intervento.	Pain neuroscience education (PNE). Opuscolo relativo alla fisiologia del dolore e al meccanismo della sensibilizzazione centrale (SC). Utilizzando testi e immagini sono state descritte le funzioni del sistema nervoso e la differenza tra nocicezione e dolore. Il libretto spiega il ruolo del contesto, delle credenze e dei fattori ambientali nell'esperienza dolorosa. La SC viene descritta usando la metafora del "sistema d'allarme" e viene spiegato come pensieri negativi, ansia ed emozioni la possano influenzare. Vengono presentati suggerimenti e strategie che spiegano come introdurre le informazioni ricevute all'interno della propria vita quotidiana.	Educazione al rilassamento. Informazioni scritte su esercizi di rilassamento e istruzioni su come eseguire tali esercizi. Breve spiegazione dei fattori fisici e psicologici coinvolti nel dolore cronico. Sono state introdotte tre tecniche di rilassamento. Ai pazienti è stato chiesto di provare ognuna delle 3 tecniche e sceglierne 1 o una combinazione di 2 da svolgere a domicilio.	*Primari:* -Disabilità (FIQ) *Secondari:* -Catastrofizzazione (PCS) -Percezione di malattia (IPQ-R)	6 settimane 6 mesi	Nessuna differenza in tutti gli outcome tra i 2 gruppi.

Autore ed anno N. campione (Intervento / controllo) e fascia d'età	Popolazione con dolore da almeno 3 mesi	Forma di erogazione dell'intervento / controllo	Intervento/i	Controllo	Outcome primari oggetto di revisione / secondari rilevanti	Follow-up	Risultati
Gallagher et al. (2013) RCT n=79 (40/ 39) Fascia d'età 18-75 anni	Dolore muscolo-scheletrico cronico	Intervento e controllo: Opuscolo cartaceo	Opuscolo di metafore e storie sulla neurofisiologia del dolore. L'opuscolo consisteva in 80 pagine suddivise in 11 storie; ognuna è stata interpretata come una metafora riguardante un concetto chiave della fisiologia del dolore.	Opuscolo basato sulla terapia cognitivo comportamentale (CBT). Suddiviso in 11 sezioni; ognuna delle quali si è concentrata su un tema relativo alla gestione del dolore. Sono stati forniti consigli generali su come affrontare e gestire il dolore cronico e su quali strategie usare (es. rilassamento). Nessuna informazione relativa alla neurofisiologia del dolore è stata fornita.	*Primari:* -Dolore (NRS) -Disabilità (PSFS) *Secondari:* -Catastrofizzazione (PCS)	3 settimane 3 mesi	Riduzione di dolore e disabilità in entrambi i gruppi, senza tuttavia differenze significative tra di essi. Riduzione della catastrofizzazione nel gruppo di intervento rispetto al controllo.
Sorensen et al. (2010) RCT n=207 (105/ 102) Fascia d'età 18-60 anni	Low back pain cronico	Intervento: Da 1 a 3 sessioni da 30 a 60 min., a intervalli variabili da 1 a 3 settimane + materiale multimediale (CD) Controllo: Sessioni di gruppo	Programma EDUC. La 1° e la 3° sessione sono state effettuate da un medico. La 2° era una sessione di gruppo di 1 ora guidata da un fisioterapista esperto nella gestione del dolore cronico. È stato inoltre consegnato un CD con una presentazione per studiare a casa gli aspetti biologici e cognitivi generali del mal di schiena. Le informazioni sulla patogenesi e la fisiologia del LBP includevano la visualizzazione della propria RM lombare, sottolineando la debole relazione tra dolore e degenerazione discale. Infine, è stato praticato con i pazienti uno specifico esercizio di stretching (seduta in flessione + rotazione).	Programma TRAIN (attività fisica). I pazienti sono stati divisi in 3 sottogruppi e seguiti da un fisioterapista: 1- pz. con centralizzazione del dolore, trattati con esercizi preferenziali per il pz; 2- pz. "instabili", trattati con esercizi di stabilizzazione; 3- pz. "stabili", trattati con esercizi dinamici. Ogni paziente ha infine ricevuto raccomandazioni individuali per proseguire il training al domicilio.	*Primari:* -Dolore (NRS) -Disabilità (LBPRS) *Secondari:* -Chinesiofobia (FABQ)	2 mesi 6 mesi 12 mesi	Riduzione del dolore in entrambi i gruppi senza differenze significative. Riduzione della disabilità nel gruppo di intervento a 2 mesi ma non ai successivi follow-up. Riduzione della chinesiofobia nel gruppo di intervento.

3.3 - Risk of bias degli studi inclusi

In cinque dei sette domini il risk of bias è stato valutato come globalmente basso, nel dominio *blinding of outcome* il risk of bias è stato valutato globalmente alto o incerto, nel dominio *blinding of outcome and personnel* è stato valutato completamente alto (si faccia riferimento alla tabella 2.1).

Selection bias (random sequence generation e allocation concelament)

Un alto rischio di bias di selezione è causato quando il processo di randomizzazione dei partecipanti nei vari bracci di intervento e la conseguente modalità di allocazione non vengono svolti in maniera corretta, utilizzando software di randomizzazione ne consegnando l'allocazione agli interventi in apposite buste sigillate. In generale tutti i trail hanno un rischio di selection bias basso: solo 3 studi soddisfano parzialmente i domini (19,22,23) mentre i rimanenti soddisfano a pieno i requisiti. Si può dunque considerare che non ci siano bias di selezione dei partecipanti negli studi che possano andare ad influire in maniera significativa sui risultati ottenuti.

Performance bias (blinding of participant and personnel)

Il rischio di bias nei risultati derivante dalla consapevolezza dei partecipanti ed o il personale che ha somministrato l'intervento è risultato alto in tutti gli studi. Tutti gli interventi tranne uno (27) hanno previsto almeno una parte di educazione del paziente erogata da un professionista, il quale era inevitabilmente consapevole del tipo di intervento che è andato ad erogare. L'unico studio in cui il personale era in cieco e che ha erogato il trattamento di intervento e controllo nella sola forma di opuscolo cartaceo (27) ha tuttavia avuto i partecipanti non in cieco. La natura della PNE prevalentemente somministrata in forma orale dai fisioterapisti, e la necessità di misurare outcome soggettivi patient-reported rendono quasi impossibile creare studi privi della possibilità di performance bias impattanti sui risultati. Una possibilità per evitare di avere alti rischi di performance bias sarebbe quella di erogare gli interventi sotto forma di materiale cartaceo o piattaforma interattiva digitale e contemporaneamente evitare di rendere consapevoli i partecipanti a quale braccio di intervento essi appartengano.

Detection bias (bliding of outcome)

Il detection bias è determinato dalla consapevolezza di colui che registra la misura di outcome che il paziente si trovi nel braccio di intervento oppure di confronto. Quando la misura di outcome è un parametro oggettivo essa può essere misurata da un individuo diverso dal partecipante allo studio e dal personale che ha erogato il trattamento ed egli può essere a conoscenza o meno del tipo di trattamento che il partecipante ha ricevuto determinando un alto o basso rischio di bias. Quando la misura di outcome è soggettiva sarà la consapevolezza del tipo di intervento ricevuto del partecipante a determinare il basso oppure alto rischio di commettere un detection bias nei risultati dello studio. Le misure di outcome primarie e secondarie oggetto di questa revisione sono tutte soggettive. Negli studi valutati a basso rischio i partecipanti non erano a conoscenza se fossero nel braccio sperimentale di intervento o in quello di confronto. Quattro studi sono stati valutati avere un rischio detection bias basso (19,25–27), tre studi un rischio incerto (20,22,23) ed i rimanenti un rischio alto. In generale i trail inclusi in questa revisione hanno un rischio di dection bias alto od incerto.

Attrition bias (incomplete outcome data)

Tale bias può essere provocato dalla mancanza di dati registrati ai follow-up che possono andare ad influenzare l'accuratezza dei risultati ottenuti. quattro studi sono stati valutati ad alto rischio di

attrition bias (21,22,26,28) mentre i rimanenti a basso rischio. Globalmente il rischio di attrition bias nei trail inclusi è stato basso.

Reporting bias (selective reporting)

Il reporting bias può essere alto quando l'autore dello studio omette di includere nei risultati e nella discussione uno o più outcome scelti ad inizio del trail. Tutti gli studi inclusi sono stati valutati con un basso rischio di reporting bias.

Altri bias (other bias)

La natura di questo tipo di bias è più discrezionale e lasciata al giudizio globale svolto dai revisori che valutano gli articoli per determinare il risk of bias. Si faccia riferimento al punto 2.4 del capitolo relativo alla metodologia per sapere i criteri che i due revisori hanno utilizzato per determinare tale dominio. Quattro studi sono stati valutati ad alto rischio di bias (18,20,22,24): due studi hanno dichiarato di aver creato un selection bias aggiuntivo a causa della natura del reclutamento dei partecipanti (20,22), in un trail si dichiara che solo i pazienti altamente motivati potrebbero aver partecipato allo studio a causa del reclutamento avvenuto tramite volantino affisso in una struttura privata (20), nell'altro caso i pazienti sono stati reclutati nello studio solo dopo la randomizzazione (22); in uno studio l'autore ha dichiarato che i partecipanti al braccio di intervento avevano delle caratteristiche cliniche alla baseline differenti dal braccio di confronto (24); in uno studio l'autore dichiara di avere un conflitto di interessi di pubblicazione poiché è autore di libri che trattano dell'argomento del suo trail (18). Uno studio è stato valutato con rischio di bias incerto poiché non è stata valutabile l'omogeneità delle caratteristiche demografiche tra i bracci di intervento (28). I rimanenti studi sono stati valutati a basso rischio di altri bias. Globalmente il rischio di altri bias è stato valutato come basso.

3.4 Valutazione dell'effetto dell'intervento

Sono state svolte tre meta-analisi relative agli studi che hanno confrontato la PNE in associazione ad una forma di esercizio terapeutico con il solo esercizio terapeutico. Per gli altri studi sono state fatte delle valutazioni dell'effetto dell'intervento qualitative poiché non è stato valutato opportuno eseguire valutazioni quantitative a causa dell'eterogeneità degli studi a confronto. Gli studi differiscono per diversità del campione dello studio, per quantità e forma di somministrazione dell'intervento e per diversità nel tipo di braccio di confronto.

PNE ed esercizio VS esercizio

Tre studi si sono occupati di confrontare la PNE associata ad esercizi con l'esercizio soltanto (20,24,28). La loro qualità metodologica è risultata globalmente sufficiente (di 21 domini complessivi: 11 domini a risk of bias basso, 8 domini a risk of bias alto, 2 domini a risk of bias incerto). Due studi hanno una qualità metodologica sufficiente (20,24) ed uno scarsa (28). I tre studi hanno somministrato diverse forme di esercizio ed i principi sui quali essi si sono basati potrebbero essere diversi, tuttavia è stato valutato opportuno fare una meta-analisi per valutare se un approccio multimodale educativo di PNE possa essere superiore a varie forme di esercizio. Sono state fatte tre meta-analisi: una per l'outcome del dolore (figura 3.1), una per l'outcome della disabilità (figura 3.2) ed una per l'outcome secondario della chinesiofobia (figura 3.3). In due studi sono state utilizzati le misure del follow-up a 3 mesi (20,24) ,mentre nel terzo le misure del follow-up a 2 mesi (28). In considerazione dell'eterogeneità tra i diversi trail è stato utilizzato il metodo di calcolo *random effects model*. Poiché per ogni outcome sono state utilizzate scale psicometriche di misura differenti all'interno dei vari studi, è stata utilizzata la SMD.

La PNE associata ad esercizio rispetto al solo esercizio ha un effetto superiore nella riduzione degli outcome del dolore, disabilità e chinesiofobia. La riduzione di dolore ha evidenziato un ampio effect sizes ma non si è dimostrata significativa (P = 0.06) (figura 3.1) ; la riduzione di disabilità ha evienziato un ampio effect sizes ma non si è dimostrata significativa (P = 0.09)(figura 3.2); la riduzione della chinesiofobia ha evidenziato un ampio effect sizes e si è dimostrata significativa (P = 0.04) figura (3.3).

Figura 3.1 Meta-analisi relativa all'outcome intensità del dolore

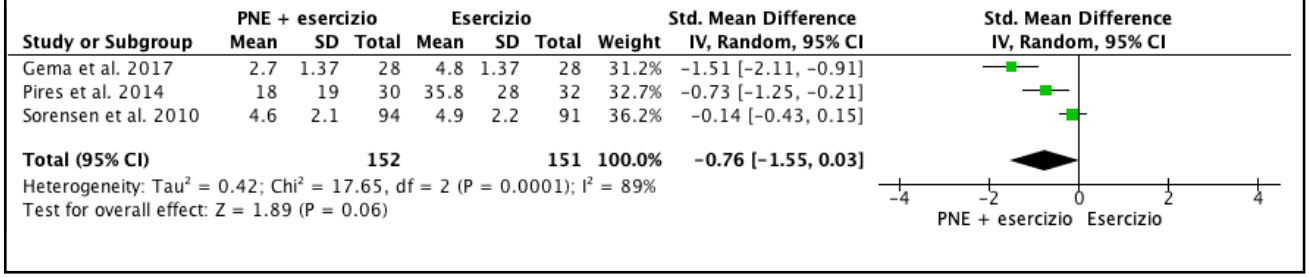


Figura 3.2 Meta-analisi relativa all'outcome disabilità

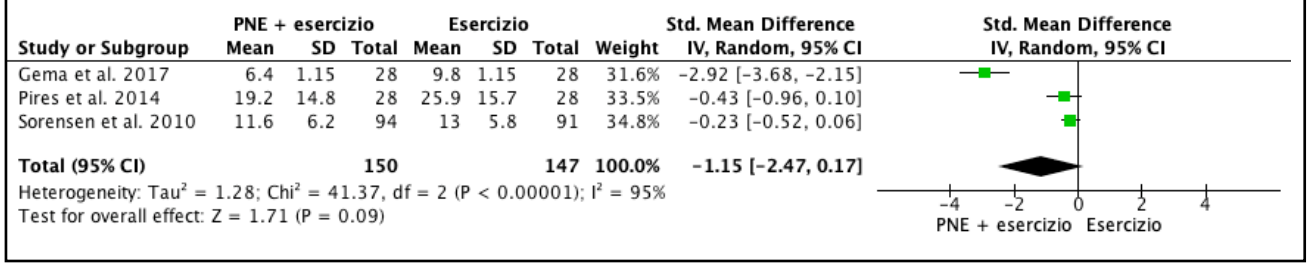
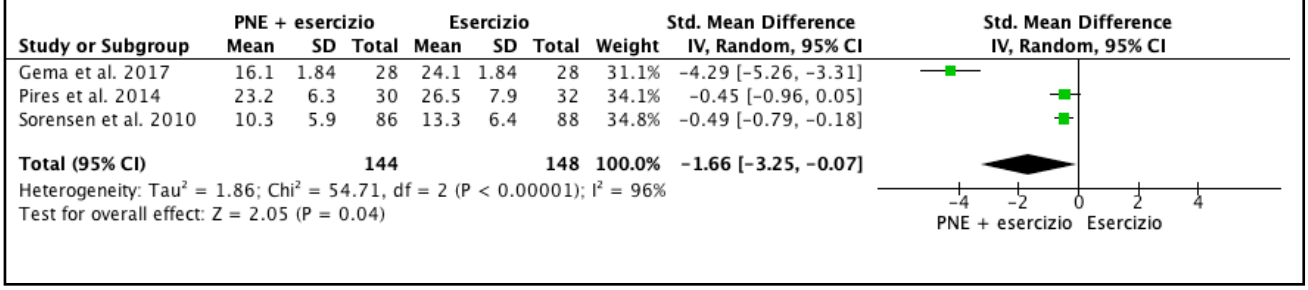


Figura 3.3 Meta-analisi relativa all'outcome secondario chinesiofobia



PNE ed usual-care VS usual-care

Due studi si sono occupati di valutare la PNE in relazione alla usual-care (19,22). La qualità metodologica globale degli studi è risultata sufficiente (su 14 domini complessivi: 7 domini a basso rischio di bias, 4 ad alto rischio di bias e 3 a rischio incerto). La qualità metodologica è risultata sufficiente in uno studio (19) e scarsa nell'altro(22). Non è stata fatta una meta-analisi poiché i due studi differiscono per il tipo di campione preso in esame: in uno studio i soggetti sono persone a basso reddito con varie forme di dolore cronico muscoloscheletrico (19) e nell'altro soggetti con LBP cronico (22). Lo studio qualitativamente più alto ha mostrato che la PNE associata all'usual-care è superiore rispetto alla sola usual-care con risultati mantenuti anche a 6 mesi per gli outcome del dolore e disabilità (19). Lo studio metodologicamente scarso non ha mostrato differenze significative tra i gruppi negli outcome considerati (22) (vedi tabella 3.2), inoltre è da considerare che in questo studio il tempo che il clinico ha avuto a disposizione per erogare il trattamento era per entrambi i bracci di intervento di 30 min. Durante tali sessioni non è stato specificato se il braccio di intervento abbia ricevuto la stessa quantità di usual-care rispetto al braccio di controllo. E' ipotizzabile che la quantità di usual-care (esercizi, consigli, etc.) che il gruppo sperimentale ha ricevuto fosse in forma ridotta rispetto al gruppo di confronto che ha ricevuto l'intera sessione di usual-care.

PNE e terapia manuale VS terapia manuale

Uno studio si è occupato di valutare la PNE associata alla terapia manuale in relazione alla terapia manuale soltanto (23). Lo studio è stato valutato con una qualità metodologica sufficiente (di 7 domini: 4 domini a basso rischio di bias, 1 dominio ad alto rischio di bias, 2 domini a rischio incerto di bias). Lo studio ha condotto due bracci sperimentali di intervento: nel primo è stata erogata PNE associata a terapia manuale mentre nel secondo è stata aggiunto anche l'esercizio terapeutico. Lo studio ha misurato miglioramenti negli outcome relativi a disabilità e chinesiofobia per entrambi i

bracci sperimentali di intervento rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto la sola terapia manuale. Non c'è stata superiorità significativa tra i due gruppi sperimentali ed il gruppo di confronto.

PNE VS altre forme di educazione cognitivo-comportamentali

Quattro studi si sono occupati di valutare la PNE in relazione ad altre forme di educazione (19,25–27). La qualità metodologica degli studi è risultata buona (di 28 domini complessivi: 23 domini a basso rischio di bias, 5 domini ad alto rischio ed uno a rischio incerto di bias). Due studi sono stati valutati avere una buona qualità metodologica (25,27), e due una qualità metodologica sufficiente (19,26). Non è stata fatta alcuna meta-analisi a causa della vasta eterogeneità riscontrata tra i vari studi (diversa forma di somministrazione, diverso campione, diversi protocolli sperimentali e diversi confronti). In generale la PNE messa a confronto con diverse forme di CBT non ha evidenziato risultati migliori statisticamente significativi. Due studi hanno erogato il loro intervento principalmente in forma cartacea (26,27). Uno studio ha misurato miglioramenti simili sia nel braccio di intervento basato sulla PNE che sul braccio di intervento basato sulla CBT rispetto ad un gruppo di confronto che ha ricevuto solo usual-care (19). Uno studio ha erogato il trattamento attraverso sedute individuali e materiale cartaceo dando risultati a favore della PNE (25): il gruppo che ha ricevuto la PNE ha mostrato miglioramenti nel follow-up finale (3 mesi) ma non in quello intermedio (2 settimane) negli outcome primari del dolore e qualità della vita rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto CBT (25). E' ipotizzabile che l'intervento di PNE erogato tramite sessioni individuali e non solamente tramite materiale cartaceo sia superiore all'intervento basato sulla CBT.

PNE associata ad altri interventi VS PNE soltanto

Due studi si sono occupati di confrontare la PNE associata ad un altro approccio con la sola PNE (18,21). La qualità metodologica degli studi è risultata sufficiente (su 14 domini compessivi: 7 domini a basso rischio di bias, 7 domini ad alto rischio di bias). Entrambi gli studi sono risultati avere una qualità metodologica individuale sufficiente (18,21). Uno studio ha confrontato la PNE associata ad ipnosi con la sola PNE (18) mentre l'altro studio ha confrontato la PNE associata ad esercizio con la sola PNE (21). In generale l'associazione di un'altra forma di intervento associata alla PNE si è dimostrata superiore alla sola PNE. Lo studio che ha utilizzato l'ipnosi in associazione alla PNE ha mostrato miglioramenti significativi relativi a dolore massimo, disabilità e catastrofizzazione rispetto alla sola PNE (18). Lo studio che ha valutato l'esercizio associato alla PNE ha mostrato miglioramenti significativi nella qualità della vita rispetto alla sola PNE (21).

4 - Discussione

A differenza di altre revisioni sistematiche che hanno indagato vari approcci educativi o la PNE come unica forma di trattamento questa revisione sistematica ha voluto indagare principalmente l'approccio educativo basato sulla PNE in un contesto di trattamento multimodale per sintetizzare le evidenze ad oggi disponibili di tale trattamento sugli outcome relativi a: dolore, disabilità, qualità della vita e fattori psicosociali quali: chinesiofobia, catastrofizzazione e percezione di malattia.

Dei sette studi inclusi che hanno valutato il dolore, tutti tranne due (27,28) hanno trovato differenze significative in termini di riduzione del dolore. E' da notare che dei due studi che non hanno ottenuto risultati significativi: uno ha erogato come unica forma di trattamento solo materiale cartaceo (27) mentre l'altro ha utilizzato un solo esercizio di stretching come parte del trattamento multimodale in aggiunta alla PNE (28).

Dei dieci studi inclusi che hanno valutato la disabilità soltanto quattro (18–20,23) hanno trovato differenze significative nel ridurre la disabilità rispetto ai gruppi di controllo. Attualmente non ci sono evidenze consistenti a supporto o contro l'uso della PNE nel ridurre a lungo termine la disabilità nei pazienti con dolore cronico.

Dei tre studi inclusi che hanno valutato la qualità della vita due di questi hanno trovato differenze significative in termini di miglioramento della qualità della vita (21,25). Si consideri che lo studio che non ha trovato differenze significative è stato valutato con una qualità metodologica scarsa (22) a differenza degli altri due che sono stati valutati avere una qualità metodologica sufficiente (21) e buona (25). Le evidenze a supporto della PNE associata ad altri trattamenti quali esercizio terapeutico, terapia manuale ed usual-care sono promettenti ma tutt'ora limitate.

Relativamente agli outcome psicosociali secondari: gli studi inclusi che hanno valutato chinesiofobia e percezione di malattia, ad una valutazione qualitativa, non hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai gruppi di controllo. Per quanto riguarda l'outcome della catastrofizzazione i risultati sembrano più incoraggianti. La riduzione di catastrofizzazione sembra essere l'outcome più influenzato dalla PNE: dei cinque studi che l'hanno valutata tre di questi hanno misurato riduzioni significative di catastrofizzazione (18,20,27) e la loro qualità metodologica di risk of bias è stata generalmente migliore dei due studi che non hanno misurato differenze nella catastrofizzazione (22,25).

Seppur gli undici studi inclusi siano complessivamente di sufficiente qualità metodologica, i campioni di popolazione sono risultati spesso piccoli e l'impossibilità di eseguire un'analisi quantitativa su tutti gli studi inclusi non ha reso possibile trarre delle conclusioni definitive.

Dall'analisi quantitativa fatta per la PNE associata all'esercizio rispetto al solo esercizio i dati sono promettenti ma attualmente non sufficienti per poter affermare la superiorità di un intervento

multimodale rispetto all'esercizio per gli outcome relativi a dolore e disabilità. Dei tre outcome considerati nelle mete-analisi: dolore, disabilità e chinesiofobia, solo quest'ultimo è risultato significativo. È da considerare che gli effect sizes delle meta-analisi sono risultati ampi per tutti gli outcome, tuttavia la ridotta numerosità e l'eterogeneità ha condotto ad ampi intervalli di confidenza che hanno impedito di raggiungere la significatività per outcome di dolore e disabilità. Laddove potrebbe esistere una significatività clinica importante nell'uso congiunto di PNE ed esercizio terapeutico ad oggi non c'è ancora una significatività statistica che ne attesti la superiorità rispetto al solo esercizio terapeutico. Questo risultato suggerisce che futuri studi con numerosità campionaria maggiore potrebbero ridurre gli intervalli di confidenza dei risultati ed ottenere la significatività statistica dei risultati. Attualmente ci sono limitate evidenze a supporto dell'uso della PNE associata ad esercizio rispetto al solo esercizio terapeutico.

La terapia manuale associata a PNE risulta essere superiore alla sola terapia manuale con effetti anche a lungo termine. Tale affermazione ha debole evidenza poiché supportata da un solo studio di sufficiente qualità metodologica.

Se presa come singola modalità di trattamento, la PNE ad oggi risulta avere effetti a lungo termine simili a varie forme di CBT. Tuttavia la CBT essendo un intervento di prima scelta nel trattamento del dolore cronico potrebbe suggerire che anche la PNE potrebbe essere un approccio di intervento altrettanto efficace anche se preso come unica modalità di intervento nel lungo termine. Non è stato possibile fare un confronto con la PNE associata ad esercizio ed o terapia manuale rispetto alla CBT. Tutti gli studi inclusi in questa revisione hanno valutato la PNE confrontandola a qualche altra forma di trattamento. Nessuno studio individuato ha valutato diverse forme di PNE tra loro. Non è al momento possibile sapere se la PNE sia più utile se erogata individualmente od in sessioni di gruppo oppure se più efficacie se associata a materiale integrativo digitale o cartaceo. Non è noto quale sia la dose di intervento più efficacie e se tale dose si debba decidere sulla base dei sintomi del paziente e le sue caratteristiche psicosociali, culturali e cognitive. Gli studi inclusi hanno erogato forme di PNE molto diverse tra loro, per dose, forma di somministrazione ed eterogeneità del campione di popolazione. Questo ha portato inevitabilmente a trarre delle conclusioni con un limitato grado di evidenza.

Limiti della revisione

Il processo che ha riguardato la stesura di questa revisione potrebbe presentare dei bias aggiuntivi. In particolar modo si chiarisce che i risultati di questa revisione potrebbero soffrire di un selection bias poiché sono stati consultati soltanto tre motori di ricerca (Pubmed, Cochrane Library, Web of Science) e non è stata svolta una ricerca secondaria. La ricerca sistematica non è stata estesa a tutti i motori di ricerca disponibili che racchiudano articoli trattanti il tema oggetto di revisione. Non è stata

fatta una ricerca secondaria complementare di tipo analitico: non sono state consultate altre banche dati o biblioteche per reperire ulteriori studi che potrebbero rispettare i criteri di inclusioni definiti in questa revisione. Non si riportano ulteriori bias noti all'autore di questa revisione.

Implicazioni per la pratica

Nella gestione del paziente con dolore cronico la PNE se associata ad un approccio multimodale comprensivo di esercizio ed o terapia manuale potrebbe rivelarsi un potente strumento nel trattamento del dolore. Il solo uso di materiale cartaceo è sconsigliabile ed è importante favorire modalità di educazione orali e se possibili tarate sulle capacità intellettuali del paziente. La PNE è una forma di comunicazione che richiede formazione specifica ed esperienza da parte del professionista che la eroga e per questo sono necessari corsi di formazione e molta pratica clinica perché essa risulti efficace. Il numero di sessioni e di tempo che il clinico dovrà dedicare all'approccio educativo potrebbero variare in funzione del paziente che si ha davanti. Alcuni pazienti potrebbero possedere un background culturale ed un livello di istruzione tale da richiedere poche sessioni di educazione. Viceversa altri pazienti con background culturali fortemente biomedici ed o con livelli di istruzione più bassi, potrebbero richiedere la necessità di spendere più tempo da parte del clinico nell'approccio educativo. Laddove il paziente sia scettico nel credere alle informazioni a lui fornite, sarà utile utilizzare metafore, esempi di vita reale o l'evoluzione stessa dei sintomi del paziente durante il trattamento intra-seduta o inter-seduta per favorire la riconcettualizzazione del dolore. Indipendentemente dal tipo di paziente sarà sempre necessario verificare cosa il paziente abbia compreso ed assimilato a seguito dell'intervento educativo. Risposte chiuse e brevi (e.g. "Si, ho capito", "E' tutto chiaro", etc.) non sono un buon indicatore dell'avvenuto processo di riconcettualizzazione del dolore da parte del paziente. Sarà sempre consigliabile formulare domande di verifica aperte al paziente riguardanti i temi della PNE precedentemente spiegati.

Implicazioni per la ricerca

Ad oggi le evidenze a favore della PNE in associazione ad altri approcci sono limitate, poiché le conclusioni raggiunte si basano spesso su studi con bassa numerosità campionaria ed ampia eterogeneità. Gli effect sizes ampi, seppur ancora non significativi, suggeriscono di continuare la ricerca nel campo dell'educazione del paziente basata sulla PNE. Laddove è stata evidenziata da un'altra revisione sistematica l'efficacia della PNE in aggiunta ad un approccio fisioterapico standard nel breve termine (12), ad oggi non è ancora possibile affermare che ciò si verifichi anche nel lungo termine. Dai risultati di questa revisione appare che la sola PNE sembri avere effetti a lungo termine simili alla CBT, tuttavia non è noto se la PNE associata ad esercizio terapeutico o terapia manuale od entrambi possa essere superiore alla sola CBT. Saranno necessari ulteriori studi per definire l'eventuale superiorità tra i due approcci. Saranno necessari studi su campioni più ampi e con

protocolli più consistenti tra loro per migliorare le evidenze a sostegno della PNE in associazione ad altre tecniche di intervento. Saranno necessari studi che confrontino varie modalità di PNE tra loro, al fine di definire quali siano le modalità di somministrazione e dosaggio più adeguate. I futuri studi dovranno essere strutturati con una qualità metodologica maggiore. Quando la PNE è somministrata in forma individuale o di gruppo da un professionista, non è mai possibile mettere in cieco quest'ultimo, creando inevitabilmente un performance bias dovuto dalla consapevolezza del professionista del braccio di trattamento a cui appartiene il paziente. Sarà perciò importante far si che almeno il paziente sia in cieco e non conosca in che braccio di intervento esso si trovi. Per far ciò è necessario non rendere noto al paziente lo scopo principale dello studio e verificare a fine del follow-up in che braccio di intervento (sperimentale, o controllo) il paziente ha creduto di essere. Così facendo il risk of detection bias risulterà basso poiché in questo tipo di studi gli outcome presi in esame sono tutti od in parte basati su scale di valutazione soggettive riportate dal paziente stesso.

5 - Conclusione

La PNE è la forma di educazione più incoraggiante nel panorama delle tecniche comunicative su base cognitiva nel trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico. In ambito clinico è attualmente preferibile evitare di ricorrere alla PNE come unica forma di gestione del paziente ma è da preferire una sua integrazione all'interno di un trattamento multimodale più ampio che dovrà essere basato su esercizio terapeutico, terapia manuale ed usual-care. La PNE sembra avere più impatto sugli outcome se somministrata in forma orale piuttosto che cartacea, in sessioni individuali od anche di gruppo.
Queste conclusioni sono supportate da evidenze ad oggi limitate, saranno necessari studi con qualità metodologica più alta, campioni di popolazione maggiori, e con costrutti più consistenti tra loro per aumentare la forza della raccomandazione e determinare le modalità di intervento più adeguate.

6 - Bibliografia

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R. Survey of chronic pain in Europe : Prevalence , impact on daily life , and treatment. 2006;10:287–333.
2. Leslie J. Crofford M. CHRONIC PAIN : WHERE THE BODY MEETS THE BRAIN. 2015;126:167–83.
3. Loeser JD, Schatman ME. Chronic pain management in medical education : a disastrous omission. 2017;129(3):332–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1297668
4. Moseley GL, Butler DS. 15 Years of Explaining Pain - The Past, Present and Future. J Pain [Internet]. 2015; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.005

5. Butler GLM and DS. Explain pain. Australia: Noigroup Publications; 2003.
6. Adriaan Louw, Kory Zimney EJP& ID. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. Physiother Theory Pract. 32(5):332–55.
7. Brox JI, Storheim K, Grotle M, Tveito TH, Indahl A, Eriksen HR. Systematic review of back schools , brief education , and fear-avoidance training for chronic low back pain. Spine J [Internet]. 2008;8(6):948–58. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2007.07.389
8. Nijs J, Roussel N, Wilgen CP Van, Köke A, Smeets R. Thinking beyond muscles and joints : Therapists ' and patients ' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. Man Ther [Internet]. 2012;1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2012.11.001
9. Eccleston C, Crombez G. Worry and chronic pain : A misdirected problem solving model. Int Assoc Study Pain. 2007;132:233–6.
10. Moseley GL. Reconceptualising pain according to modern science. Phys Ther Rev. 2007;12:169–78.
11. Geneen LJ, Martin DJ, Adams N, Clarke C, Dunbar M, Jones D, et al. Effects of education to facilitate knowledge about chronic pain for adults : a systematic review with meta-analysis. Syst Rev [Internet]. 2015; Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13643-015-0120-5
12. L Wood1* PH. A systematic review and meta-analysis of pain neuroscience education for chronic low back pain: short- and long-term outcomes of pain and disability. Cent Spinal Stud Surg. 2019;23:234–49.
13. Huang X, Lin J D-FD. "Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions"AMIA Annu Symp Proc: 359-63.
14. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz and AE. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. (2016) 5:210.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J AD. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.
16. Higgins JPT; Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [Internet]. Available from: www.handbook.cochrane.org
17. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: LAWRENCE

ERLBAUM ASSOCIATES, PUBLISHERS; 1988.

18. Rizzo RRN, Medeiros FC, Pires LG, Pimenta RM, Mcauley JH, Jensen MP, et al. Hypnosis Enhances the Effects of Pain Education in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain: a Randomized Controlled Trial. J Pain [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.03.013
19. Thorn BE, Eyer JC, Dyke BP Van, Torres CA, Burns JW, Kim M, et al. Literacy-Adapted Cognitive Behavioral Therapy Versus Education for Chronic Pain at Low-Income Clinics. Ann Intern Med. 2018;(168):471–80.
20. Gema BP, Enrique LG, A RN, Tomás GI, Virginia JP, Daniel PM. Pain Neurophysiology Education and Therapeutic Exercise for Patients With Chronic Low Back Pain: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. [Internet]. ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. The American Congress of Rehabilitation Medicine; 2017. Available from: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.10.016
21. Ris I, Søgaard K, Gram B, Agerbo K, Boyle E. Does a combination of physical training, specific exercises and pain education improve health- related quality of life in patients with chronic neck pain? A randomised control trial with a 4- month follow up. Man Ther [Internet]. 2016; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2016.08.004
22. Løchting I, Storheim K, Werner EL, Cvancarova MS, Grotle M. Evaluation of Individualized Quality of Life and Illness Perceptions in Low Back Pain . A Patient Education Cluster Randomized Controlled Trial . Patient Educ Couns [Internet]. 2016; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2016.05.015
23. Beltran-Alacreu H, Lo´pez-de-Uralde-Villanueva I, Ferna´ndez-Carnero J LTR. Manual Therapy, Therapeutic Patient Education, and Therapeutic Exercise, an Effective Multimodal Treatment of Nonspecific Chronic Neck Pain A Randomized Controlled Trial. Am J Phys Med Rehabil. 2015;887–97.
24. Pires D, Cruz EB, Caeiro C. Aquatic exercise and pain neurophysiology education versus aquatic exercise alone for patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2014;
25. Trial ADRC, Oosterwijck J Van, Meeus M, Lambrecht L, Nijs J. Pain Physiology Education Improves Health Status and Endogenous Pain Inhibition in Fibromyalgia. Clin J Pain. 2013;29(10):873–82.
26. Ittersum MW Van, Wilgen CP Van, Der CP Van, Lambrecht L, Groothoff JW, Nijs J. Written

Pain Neuroscience Education in Fibromyalgia : A Multicenter Randomized Controlled Trial. World Inst Pain. 2013;14(8):689–700.

27. Gallagher L, Mcauley J, Moseley GL. A Randomized-controlled Trial of Using a Book of Metaphors to Reconceptualize Pain and Decrease Catastrophizing in People With Chronic Pain. Clin J Pain. 2013;29(1):20–5.

28. Sorensen PH, Bendix T, Manniche C, Korsholm L, Lemvigh D, Indahl A. An educational approach based on a non-injury model compared with individual symptom-based physical training in chronic LBP . A pragmatic , randomised trial with a one-year follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2010;(11):212.