



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

L'evoluzione dell'approccio delle neuroscienze per il trattamento del Non Specific Chronic Low Back Pain: Graded Activity, Graded Exposure and Pain Management, Cognitive Functional Therapy. Una Revisione della letteratura.

Candidato: FT Isabella Girelli

Relatore: FT OMPT Jacopo Giannotti

Abstract

Background: La lombalgia cronica (CLBP) è il più comune e importante problema clinico, sociale ed economico di tutti i disturbi cronici. La moderna neuroscienza del dolore ha avanzato la nostra comprensione del dolore, incluso il ruolo della Sensibilizzazione Centrale (CS) nell'amplificazione delle esperienze di dolore.

Obiettivi: la revisione intende indagare le strategie di esercizi delle quali può servirsi il fisioterapista per tentare di modificare i meccanismi centrali alterati in pazienti con *Non-specific Chronic Low Back Pain* e Sensibilizzazione Centrale. Le principali metodiche che verranno tenute in considerazione comprenderanno: la *Graded Activity* e il *Time-Contingent approach*, la *Graded Exposure* e il *Pain Management*, la *Cognitive Functional Therapy*.

Materiali e metodi: la ricerca dei trial clinici randomizzati e controllati è avvenuta nelle banche dati di Pubmed, Scopus, Pedro e Cochrane. Sono stati inclusi gli studi che riguardassero pazienti affetti da Low back Pain cronico non specifico di età maggiore di 18 anni e di entrambe i sessi. Gli interventi presi in considerazione vanno a confrontare le tradizionali metodiche (terapia manuale, farmaci, esercizi di controllo motorio) con le nuove strategie riabilitative (*Cognitive Therapy*, *Graded Exposure*, *Graded Activity*). Gli studi sono stati valutati con la *Cochrane Risk of Bias* secondo le linee guida del Prisma.

Risultati: Dopo l'eliminazione dei duplicati e l'eliminazione per titolo e *abstract* sono stati confrontati 22 full test fra i quali esclusi 7 per incoerenza con i criteri d' inclusione.

I risultati confrontano i trattamenti riabilitativi standard come *Usual Care* o terapia manuale con i nuovi approcci riabilitativi legati alle neuroscienze.

Conclusioni: L'approccio cognitivo-educativo insieme all'approccio funzionale e all'esposizione graduale sembrano essere più efficaci rispetto ai precedenti interventi riabilitativi per quanto riguarda il dolore, la funzionalità e la qualità della vita, tuttavia ancora gli studi riguardanti le neuroscienze sono pochi e di difficile confronto.

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 3
1.1 <i>LOW BACK PAIN</i> : DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E EPIDEMIOLOGIA	
1.2 <i>CHRONIC LOW BACK PAIN</i> E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE	
1.3 IL MODERNO APPROCCIO DELLE NEUROSCIENZE NEL <i>CHRONIC LOW BACK PAIN</i>	
1.4 <i>COGNITION TARGETED EXERCISES</i>	
1.4.1 FASE A: <i>cognition-targeted motor control training</i>	
1.4.2 FASE B: <i>cognition-targeted dynamic and functional exercises</i>	
1.6 OBIETTIVO DELLO STUDIO	
 2. MATERIALI E METODI	 pag.13
2.1 I QUESITI CLINICI E LE BANCHE DATI ANALIZZATE	
2.2 PAROLE CHIAVE UTILIZZATE	
2.3 LE STRINGHE DI RICERCA	
2.3.1 La Stringa di Ricerca su Pubmed	
2.3.2 La Stringa di Ricerca su Pedro	
2.3.4 La Stringa di Ricerca su Cochrane Library	
2.3.5 La Stringa di Ricerca su Scopus	
2.4 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	
2.4.1 Criteri di Eleggibilità	
2.4.2 Criteri di Esclusione	
 3. RISULTATI	 pag.21
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI E FLOW CHART	
3.2 VALUTAZIONE ED ESCLUSIONE DEI FULL TEST	
3.3 RACCOLTA DEI DATI	
3.4 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	
3.4.1 <i>Graded Activity</i>	
3.4.2 <i>Graded Exposure e Pain Management</i>	

3.4.3 *Cognitive Functional Therapy* e Trattamenti Multidisciplinari

3.5 VALUTAZIONE CRITICA DEGLI STUDI

3.5.1 Risultati relativi a '*Graded Activity*'

3.5.2 Risultati relativi a '*Graded Exposure e Pain Management*'

3.5.3 Risultati relativi a '*Cognitive Functional Therapy* e Trattamenti Multidisciplinari'

3.6 TABELLE SINOTTICHE

3.7 COMMENTO ALL' ANALISI DEI RISULTATI

4. DISCUSSIONE pag.75

4.1 LIMITI DELLA REVISIONE

5. CONCLUSIONI pag.79

5.1 KEY POINT

6.0 BIBLIOGRAFIA pag.81

7.0 APPENDICE pag.87

1.INTRODUZIONE

1.1 LOW BACK PAIN: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E EPIDEMIOLOGIA.

Il dolore lombare è definito come "dolore, tensione muscolare o rigidità localizzata al di sotto del margine costale e al di sopra delle pieghe glutee inferiori, con o senza dolore riferito alle gambe" (1).

Le linee guida cliniche attuali distinguono due categorie principali di mal di schiena:

1. Dolore specifico alla zona lombare: si tratta di una condizione attribuibile ad una specifica e nota patologia (ad es. infezione, tumore, frattura, processo infiammatorio, sindrome radicolare).
2. Dolore lombare non specifico: si tratta di una condizione attribuibile a patologia non specifica (85% dei casi di lombalgia)(1).

Nella popolazione l'incidenza di attacchi acuti di lombalgia è del 58-84% di cui l'11% degli uomini ed il 16% delle donne va incontro a cronicizzazione(2). Ad un anno dall'episodio acuto circa il 20% dei pazienti sono ancora sintomatici per questo la lombalgia è riconosciuta come la principale causa di disabilità a lungo termine nel mondo. Essa provoca la perdita di 4,1 milioni di giornate lavorative(2).

Il dolore lombare è classificato, per quanto riguarda la durata dei sintomi in acuto, meno delle 6 settimane; subacuto, tra le 6 e le 12 settimane e cronico che supera le 12 settimane. (1)

I ricercatori hanno dimostrato che i fattori psicosociali sono un importante indicatore prognostico della disabilità prolungata.(3)

Il termine "bandiere gialle" è comunemente usato in letteratura per differenziare i fattori di rischio psicosociali del dolore persistente, dalle bandiere rosse mediche. Per identificare i fattori psicologici che sottendono alla cronicizzazione del dolore, vengono utilizzati questionari standard che descrivono la 'baseline' dei pazienti, il dolore, la funzione, la disabilità e monitorano i cambiamenti nella sintomatologia durante il corso del trattamento(3).

1.2 CHRONIC LOW BACK PAIN E SENBILIZZAZIONE CENTRALE

La lombalgia cronica (CLBP) è il più comune e importante problema clinico, sociale ed economico di tutti i disturbi cronici(4).

Negli ultimi anni si è ritenuto più utile classificare il LBP in base al meccanismo di elaborazione del sintomo principale: nocicettivo periferico, neuropatico o dovuto a sensibilizzazione centrale (CS)[4]. Dopo l'identificazione delle bandiere rosse, escludere la possibilità di LBP neuropatico è spesso il primo passo nella pratica clinica. Si parla di dolore neuropatico quando una lesione o disfunzione del sistema nervoso (centrale o periferico) provoca sintomi distribuiti a livello neuroanatomico. Si parla invece di sensibilizzazione del sistema nervoso centrale quando non si presenta in anamnesi una storia di lesione o malattia del sistema nervoso e il dolore si distribuisce in un'area neuroanatomicamente non plausibile (non segue il decorso di nervi e dermatomeri)(5). In figura 1 viene spiegato l'algoritmo per la diagnosi differenziale fra dolore neuropatico nocicettivo o da sensibilizzazione centrale(5).

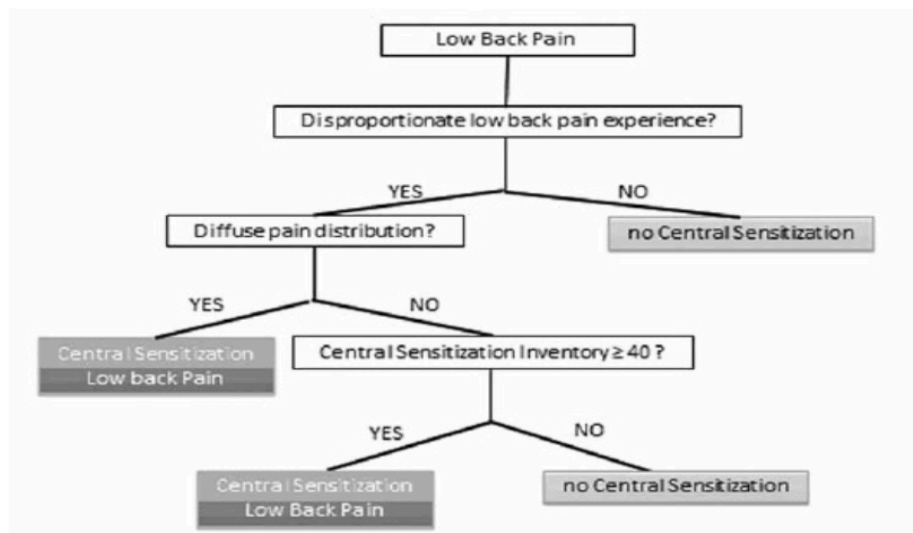


Fig.1

Dodici settimane dopo l'esordio di LBP, il 45% - 75% dei pazienti ha ancora dolore (5).

A sostegno del mantenimento del dolore e della cronicizzazione dei sintomi collaborano molti fattori: biologici, psicologici, sociali e genetici come spiegato dal modello biopsicosociale.(6)

La moderna neuroscienza del dolore ha contribuito a migliorare la nostra comprensione del dolore, incluso il ruolo della sensibilizzazione centrale (CS) nell'amplificazione delle esperienze di dolore. La CS è definita come "un'amplificazione della segnalazione neurale all'interno del sistema nervoso centrale che suscita ipersensibilità al dolore" o "una maggiore reattività dei neuroni nocicettivi nel sistema nervoso centrale al loro input afferente normale o sottosoglia" o "un aumento della reattività dei neuroni centrali per l'input da recettori unimodali e polimodali"[6]. Sebbene si possa dire che queste definizioni differiscono in modo sostanziale, tutte indicano lo stesso meccanismo neurofisiologico sottostante, in cui si verifica una maggiore risposta neuronale agli stimoli che causa ipereccitabilità nel sistema nervoso centrale (5).

Un cluster di tre sintomi e un segno possono essere predittivi di CS tra cui: "Risposta sproporzionata, non coerente, non prevedibile di dolore provocata in seguito a fattori aggravanti/attenuanti/non specifici", "Dolore sproporzionato rispetto alla natura e all'entità della lesione o patologia ", "marcata associazione con fattori psicosociali maladattativi (ad es. scarsa autostima, convinzioni errate, paura che il movimento possa danneggiare ulteriormente la schiena, fattori sociali o culturali) "e "percezione del dolore in aree diffuse e non delineate associate ad alta dolorabilità alla palpazione "(7).

Tali disfunzioni del sistema nervoso centrale includono un'alterata elaborazione sensoriale(8) , l'inibizione del sistema di modulazione sovrasspinale del dolore, il quale riceve feedback sia dalle vie ascendenti che dalla corteccia frontale e dall'ipotalamo (bottom up e top down). Il controllo top down, inoltre, costituisce la base anatomica della sfera cognitivo-comportamentale nella genesi e nel mantenimento del dolore muscolo-scheletrico cronico. Esistono evidenze moderate che i pazienti con CLBP presentano modifiche strutturali e funzionali corticali e sottocorticali (9). In questi casi la *pain neuromatrix* risulta iperattiva, si ha quindi un aumento dell'attività cerebrale nelle aree di percezione del dolore (insula, cingolato anteriore, corteccia cingolata anteriore e corteccia prefrontale), ma anche nelle

regioni che normalmente non sono coinvolte in presenza di dolore (nuclei del tronco cerebrale, corteccia dorsolaterale frontale e parietale) (10).

1.3 IL MODERNO APPROCCIO DELLE NEUROSCIENZE NEL CHRONIC LOW BACK PAIN

Fino ad un decennio fa la maggior parte dei programmi di educazione per le popolazioni di pazienti ortopedici utilizzavano modelli anatomici e biomeccanici per la spiegazione del dolore, che non solo hanno dimostrato un'efficacia limitata, ma sembra possano anche aumentare le paure, ansie e stress dei pazienti, dal momento che li si fa focalizzare unicamente sulla propria "sede/fonte" del dolore.(11) La presenza di sensibilizzazione centrale implica che il cervello produca dolore, affaticamento e altri "segnali di pericolo" anche quando non ci sono danni ai tessuti o nocicezione. (Fig.2)

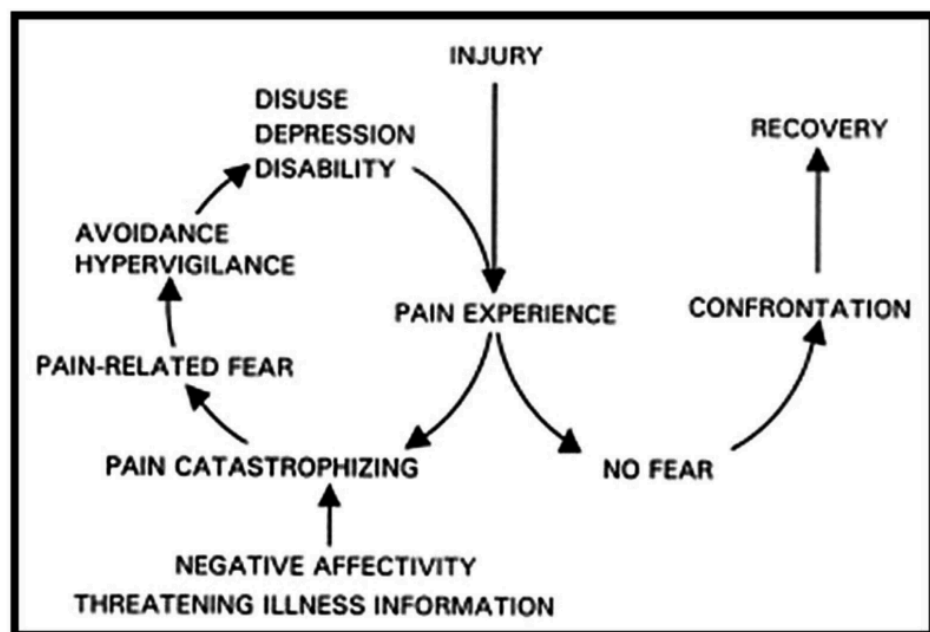


Fig.2: Il ruolo dei fattori psicosociali nel mantenimento del dolore cronico.

Questo problema può essere affrontato spiegando ai pazienti affetti da CS il meccanismo di sensibilizzazione centrale con una strategia neuroscientifica nota come "*pain neuro science education*" (PNE). La PNE consente ai pazienti di comprendere l'incoerenza che caratterizza il loro dolore, inclusa la mancanza di risultati positivi nell'imaging. Uno dei principali obiettivi è di cambiare le credenze sul dolore attraverso la riconcettualizzazione del dolore stesso.

L'obiettivo è convincere i pazienti che il dolore dovuto alla sensibilizzazione centrale non è il risultato di danni tissutali. Le sessioni di educazione hanno il principale obiettivo di spiegare i principi base del dolore per riconcettualizzarlo e passare alla fase pratica con l'applicazione delle strategie adattative. (programmi di self management, Graded Activity e Graded Exposure)(12).

1.4 COGNITION- TARGETED EXERCISES

Negli anni ci si è evoluti sempre di più verso un approccio biopsicosociale e individuale basato sui potenziali fattori patoanatomici, fisici, neurologici, psicologici e sociali che ogni paziente presenta(13). Per far fronte alla complessità e natura individuale del dolore cronico si sono quindi cominciati a delineare approcci fisioterapici nuovi con l'obiettivo di cambiare i mal adattamenti dovuti ad alterazioni dei driver cognitivi del dolore.(13)

Questo approccio è stato rivisto e studiato negli ultimi decenni grazie alle moderne neuroscienze del dolore che ci forniscono nuove strategie per il trattamento del *low back pain* cronico con Sensibilizzazione Centrale.(14)

L'educazione svolta nel primo step grazie alla Pain Neuroscience Education, è la strada iniziale da intraprendere verso l'applicazione delle strategie adattative di addestramento del paziente, infatti una volta che il dolore è stato riconcettualizzato, si può procedere alla fase pratica di esercizi mirati alla cognizione (15).

Lo scopo è quello di modificare la memoria del dolore nei pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico e sensibilizzazione centrale(14).

Recenti studi condotti da *Nijs* e *Malfiet* propongono un programma di esercizi per il controllo motorio mirato alla cognizione diviso in 2 fasi : a)*cognition-targeted motor control training* , b) *cognition-targeted dynamic and functional exercises* .(14)

1.4.1 FASE A: *cognition-targeted motor control training*

Sahrmann (16), Comerford e Mottram(17), e Richardson e Jull(18) in passato avevano messo a punto un protocollo di esercizi con lo scopo di migliorare la funzione di specifici muscoli della regione spinale e di ristabilire un equilibrio ottimale tra i muscoli profondi,

inibiti e da riattivare, e quelli superficiali, iperattivi (16).

Nel nuovo approccio neuroscientifico i protocolli sono stati integrati da varie strategie cognitive che mirano non solo alla spiegazione dell'esercizio ma in particolare alla qualità e alla percezione che il paziente stesso ha del movimento da compiere (14):

1. Il fisioterapista che si occupa del trattamento facilita l'applicazione dei principi appresi durante la fase preparatoria (pne), discutendone con il paziente prima che l'esercizio venga svolto, in modo che i pazienti abbiano percezioni positive riguardo alla loro malattia e al risultato del trattamento. La comunicazione pre-esercizio facilita l'applicazione dei principi appresi durante la fase educativa, allo stesso tempo aumenta l'alleanza terapeutica, definita come la relazione tra pazienti e operatori sanitari.
2. Tutti gli esercizi si eseguono in modalità tempo-contingente indipendentemente dal dolore piuttosto che in modalità sintomo-contingente.(Graded Activity)
3. Gli obiettivi vengono impostati insieme al paziente concentrandosi sulla funzionalità anziché sul sollievo dal dolore.
4. Il fisioterapista valuta continuamente le percezioni dei pazienti sul dolore e sul risultato atteso di ciascun esercizio.
5. L'esercizio deve progredire verso movimenti e attività più temute, le percezioni disadattive sulle conseguenze negative devono essere discusse a fondo.
6. La progressione verso esercizi più temuti può essere preceduta da una fase d'immaginazione motoria, in cui viene richiesto ai pazienti di immaginare di svolgere l'esercizio o l'attività per allenare e riqualificare i circuiti cerebrali responsabili dell'esecuzione del movimento (Motor Imagery).(14)(19)

Riguardo alla Motor Imagery studi in neurobiologia hanno dimostrato che osservare o immaginare un'azione stimola virtualmente la stessa rete corticale sensoriale-motoria che supporta l'esecuzione di quella stessa azione. (20)

Nello studio di *Vrana* ventinove soggetti di cui 15 pazienti con LBP cronica e 14 sani, sono stati sottoposti alla visione di video clip di attività di vita quotidiana come camminare, salire le scale, fare giardinaggio. Guidati dai videoclip, i soggetti dovevano eseguire le attività,

valutando successivamente le abilità della loro prestazione. L'analisi dell'attività cerebrale ha rivelato che i pazienti con LBP cronico hanno mostrato un'attività significativamente ridotta rispetto ai soggetti sani nelle regioni del cervello correlate alla Motor Imagery (21).

Non esistono ancora in letteratura abbastanza studi che valutino l'applicazione e l'efficacia degli interventi sulla rimappatura corticale nella gestione del CLBP, ma i risultati dei pochi studi disponibili sono incoraggianti(22).

Nel riquadro sottostante viene mostrato un esempio pratico su come comunicare al paziente cronico e sensibilizzato l'importanza dell'utilizzo della "Motor Imagery"(19). Fig.3

CHE COSA?	PERCHÉ?	COME?
Immagina l'esecuzione di un determinato movimento o attività in modo molto realistico e dettagliato, senza eseguire effettivamente il movimento o l'attività stessa.	Le immagini motorie possono perfezionare e facilitare il movimento effettivo. Durante l'immaginario motorio, le stesse aree del cervello vengono attivate come durante l'esecuzione dei movimenti. Questo consente di allenare il cervello, senza muoversi realmente. Il metodo è utilizzato anche nei pazienti paralizzati, per attivare di nuovo gli arti paralizzati ed è utile anche negli sport d'élite per ottimizzare i movimenti e aumentare l'effetto dell'allenamento.	Le immagini motorie possono ridurre le preoccupazioni relative al movimento o all'attività effettiva e possono aumentare l'autostima.

Fig.3

1.4.2 FASE B: *cognition-targeted dynamic and functional exercises*

Questa fase consiste nell'aumentare la complessità degli esercizi. Gli strumenti principali di cui ci si serve sono due.

1. *Graded Activity*: gli esercizi funzionali sono mirati al coordinamento dei movimenti del tronco e degli arti, al mantenimento della stabilità ottimale del tronco, al miglioramento della postura e dei modelli di movimento(23).

2. *Graded Exposure*: la progressione degli esercizi è indirizzata verso movimenti e attività più complessi e più temuti dal paziente.(15)

Sia durante le sedute di fisioterapia, durante gli esercizi a domicilio che nella vita quotidiana, è fondamentale evitare tutti i "comportamenti di sicurezza" e concentrarsi su movimenti normali e funzionali in modo rilassato (cioè senza contrarre consapevolmente muscoli specifici né attuare strategie di compensazione per sfuggire dal dolore)(24).

Con l'attività graduale, i principi di condizionamento operante sono usati per rinforzare i comportamenti sani. Il programma si concentra sulle attività funzionali e progredisce in modalità tempo-contingente indipendentemente dal dolore, per raggiungere obiettivi funzionali e una maggiore attività(23).

Con la *Graded Exposure* si richiede al paziente di elencare i movimenti in cui pensa di poter peggiorare i sintomi e le attività che sono limitate a causa del dolore. Il programma di esercizi è quindi rigorosamente personalizzato sul paziente: l'esposizione inizia con l'attività meno temuta, il terapeuta aiuta il paziente a valutare la difficoltà dell'esercizio perché possa affrontare le credenze irrazionali e ridurre l'ansia associata all'attività (25).

La progressione finale dovrebbe includere l'esercizio durante compiti fisicamente impegnativi.

Uno strumento utilizzato in clinica per creare una gerarchia di movimenti e attività spaventose è la scala PHODA spiegata in figura 4. (24)

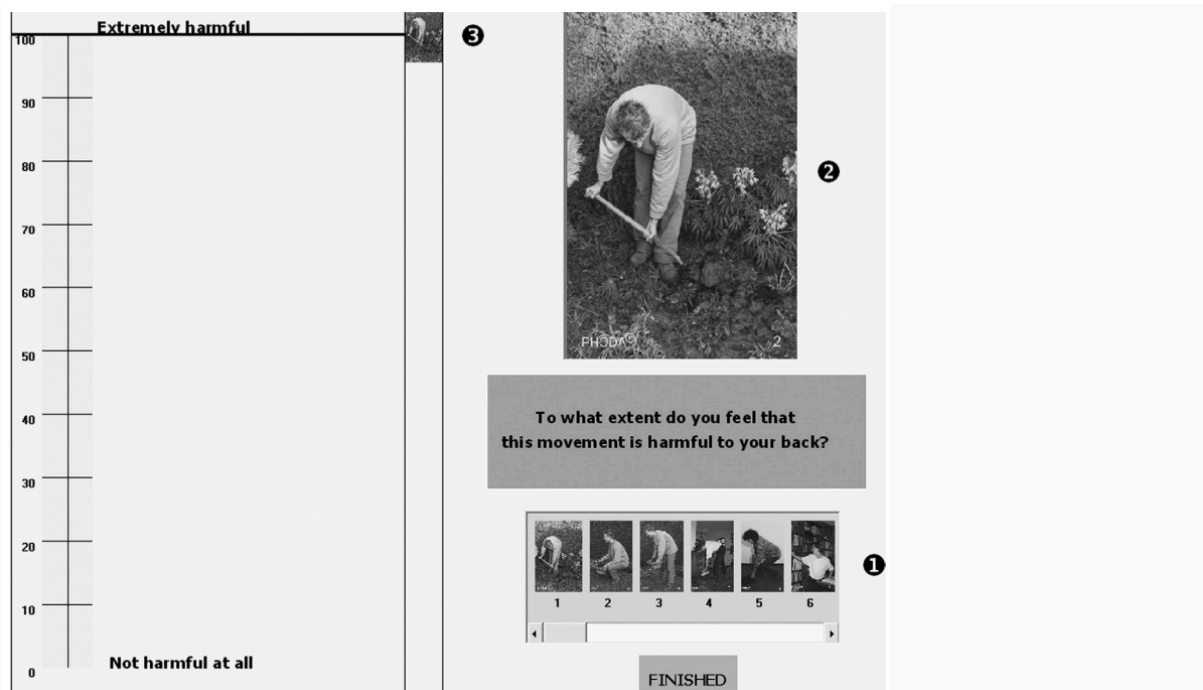


Fig 4: Rappresentazione visiva di PHODA-SeV. ❶ Le fotografie di PHODA-SeV sono presentate in piccolo formato in una riga. Il paziente può selezionare ogni fotografia cliccandoci sopra. ❷ La piccola fotografia selezionata dal paziente emerge in grande formato. ❸ La foto selezionata appare anche in piccolo formato in questa posizione, dalla quale può essere trascinata con il mouse sul valore corrispondente nel termometro. Con questo mezzo, tutte le fotografie rimangono visibili lungo il termometro. Il paziente può riposizionare ogni fotografia in qualsiasi momento, selezionandola con il mouse e trascinandola da qualche altra parte.(24)

La progressione verso una graduale esposizione all'esercizio e un'attività graduata sono state studiate in varie revisioni le quali hanno evidenziato risultati non molto chiari, alcuni a favore dell'una e altri a favore dell'altra.(23)(26)

Rispetto al passato in cui si applicavano specifici esercizi di controllo motorio per andare a rinforzare i gruppi muscolari, con l'avvento delle nuove neuroscienze il fisioterapista si è concentrato sempre di più su quelle che sono le modalità per integrare l'attivazione dei muscoli in compiti dinamici e funzionali complessi con l'obiettivo di rendere il paziente consapevole del movimento attuato. (13)

In letteratura ancora non è chiaro quali siano gli approcci più efficaci, è utile quindi indagarne i vari aspetti con ulteriori revisioni di trials clinici randomizzati e controllati.

1.5 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo generale della presente revisione è quello di analizzare gli articoli presenti in letteratura fino ad oggi (07/05/2019) per comprendere l'efficacia dell'approccio delle neuroscienze per il trattamento del *Non-specific Chronic Low Back Pain*.

L'obiettivo è indagare le strategie di esercizi delle quali può servirsi il fisioterapista per tentare di modificare meccanismi centrali alterati in pazienti *con Non-specific Chronic Low Back Pain* e *Sensibilizzazione Centrale*. In questo caso, le principali metodiche che verranno tenute in considerazione comprenderanno: la *Cognition Targeted Rehabilitation*, il *Time Contingent Approach*, la *Graded Exposure*, la *Graded activity*, la *Motor Imagery*, il *Pain Management*, la *Cognitive Functional therapy* e i Trattamenti Multidisciplinari.

2. MATERIALI E METODI

2.1 QUESITO CLINICO E BANCHE DATI ANALIZZATE

“Quali esercizi, inerenti al moderno approccio delle neuroscienze, può utilizzare il fisioterapista per tentare di modificare meccanismi centrali alterati in pazienti con Non-specific Chronic Low Back Pain e sensibilizzazione centrale?”

Le banche dati che sono state indagate per rispondere al quesito clinico sono:

1. Pubmed – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
2. PEDro – <http://www.pedro.org.au>
3. Cochrane Library – <http://www.cochranelibrary.com>
4. Scopus – <http://www.scopus.com>

2.2 PAROLE CHIAVE UTILIZZATE

Population (P)	Intervention (I)
NS-CLBP	Cognition Targeted Rehabilitation Time Contingent Approach Graded Exposure Graded Activity Motor Imagery Pain Management

2.3 LE STRINGHE DI RICERCA

2.3.1 La Stringa di Ricerca su *Pubmed*

Nella banca dati Medline sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca utilizzando il modello PICO, nella tabella sottostante sono presenti gli indici PICO presi in considerazione.

Population (P)	“low back pain” “low back ache” “low backache” lumbago “lower back pain” “low back pain” [MeSH]
Intervention (I)	“cognition targeted” “cognitive functional therapy” “cognition functional therapy” “cognitive functional therapies” “cognition functional therapies” “cognitive therapy” “cognition therapy” “cognitive therapies” “cognition therapies” “time contingent” “graded activity” “graded activities” “graded exposure” “graded exposures” “motor imagery” “pain management” “pain control strategy” “task-oriented exercise” “task-oriented exercises” “cognitive therapy” [MeSH] “pain management” [MeSH]

Stringa utilizzata:

(((((("low back pain") OR "low back ache") OR "low backache") OR lumbago) OR "lower back pain") OR "low back pain"[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((("cognition targeted") OR "cognitive functional therapy") OR "cognition functional therapy") OR "cognitive functional therapies") OR "cognition functional therapies") OR "cognitive therapy") OR "cognition therapy") OR "cognitive therapies") OR "cognition therapies") OR "time contingent") OR "graded activity") OR "graded activities") OR "graded exposure") OR "graded exposures") OR "motor imagery") OR "pain management") OR "pain control strategy") OR "task oriented exercise") OR "task oriented exercises") OR "cognitive therapy"[MeSH Terms]) OR "pain management"[MeSH Terms])

In Data 08/05/2019 sono stati trovati 386 studi attivando i filtri 'Humans' e 'Randomized Clinical Trials'

2.3.2 La stringa di ricerca su Pedro

Per la ricerca di articoli sul database PEDro sono state formulate 9 stringhe di ricerca semplice utilizzando l'operatore booleano 'AND' per includere solo gli studi inerenti agli argomenti presi in considerazione, nella tabella sottostante sono presenti gli indici PICO utilizzati.

Population (P)	"low back pain"
Intervention (I)	"cognition targeted" "cognitive functional therapy" "cognition therapies" "time contingent " "graded activity" "graded exposure" "pain management" "task-oriented"

"low back pain" AND "cognition targeted": 1 record
 " low back pain" AND "time contingent": 3 record
 "low back pain" AND "graded exposure": 6 records
 "low back pain" AND "graded activity": 39 records
 "low back pain" AND "pain management" : 48 records
 "low back pain" AND "pain control" : 9 records
 "low back pain" AND "task oriented" : 2 records
 "low back pain" AND "cognitive therapy" : 4 records
 "low back pain" AND "cognitive functional therapy": 1 record

In data 07/05/2019 sono stati trovati 113 studi di cui 83 Trials Clinici Randomizzati.

2.3.3 La stringa di ricerca su *Cochrane Library*

Nella banca dati Cochrane Library sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca utilizzando il modello PICO, nella tabella sottostante sono presenti gli indici PICO presi in considerazione.

Population (P)	"low back pain" "low back ache" "low backache" lumbago "lower back pain" "low back pain" [MeSH]
Intervention (I)	"cognition targeted" "cognitive functional therapy" "cognition functional therapy" "cognitive therapy" "cognition therapy" "time contingent" "graded activity"

	"graded exposure" "motor imagery" "task-oriented exercise" "cognitive therapy" [MeSH] "pain management" [MeSH]
--	---

La stringa utilizzata è la seguente:

ID search

#1 MeSH descriptor: [Low Back Pain] explode all trees

#2 "low backache" OR "low back ache" OR "lower back pain" OR "lumbago" OR "low back pain"

#3 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees

#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR "cognition targeted" OR "cognitive functional therapy" OR "cognition functional therapy" OR "cognitive therapy" OR "cognitive therapy" OR "cognition therapy" OR "cognition therapies" OR #4 OR "time contingent" OR "graded activity" OR "graded exposure" OR "motor imagery" OR "task-oriented exercise").

In data: 07/05/2019 sono stati trovati 179 Trial clinici randomizzati e controllati.

2.3.4 La Stringa di Ricerca su *Scopus*

Nella banca dati Scopus sono stati ricercati articoli mediante la formulazione di una stringa di ricerca utilizzando il modello PICO, nella tabella sottostante sono presenti gli indici PICO presi in considerazione.

Population (P)	"low back pain" "low back ache" "low backache" lumbago "lower back pain"
Intervention (I)	"cognition targeted" "cognitive functional therapy" "time contingent" "graded activity" "graded exposure" "cognition therapy" "cognitive therapy" "motor imagery" "pain management" "task-oriented exercise"

La stringa di ricerca utilizzata è la seguente:

(TITLE-ABS-KEY ("low back pain" OR "lumbago" OR "lower back pain" OR "low backache" OR "low back ache") AND TITLE-ABS-KEY ("time contingent" OR "graded activity" OR "graded exposure" OR "motor imagery" OR "pain management" OR "cognitive therapy" OR "cognition targeted" OR "cognitive functional therapy") AND TITLE-ABS-KEY ("randomized controlled trial")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

In Data 07/05/2019 sono stati trovati 649 records applicanti i filtri ' Human' e 'English'.

2.4 CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

2.4.1 Criteri di eleggibilità:

Tipologia di studi:

Sono stati selezionati trial randomizzati controllati che valutano quali strumenti ha a disposizione il fisioterapista, all'interno delle moderne neuroscienze, nel trattamento del Low back Pain cronico e la loro efficacia. Non state imposte restrizioni circa l'anno di

pubblicazione e lo status di pubblicazione. Sono stati selezionati solo articoli in lingua inglese.

Tipologia di partecipanti:

Sono stati selezionati articoli aventi come partecipanti soggetti di età superiore a 18 anni con Low Back Pain Cronico.

Tipologia di intervento:

Sono stati selezionati studi aventi come interventi principali le nuove strategie neuroscientifiche di riabilitazione quali : la “Cognition Targeted Rehabilitation”, il “Time Contingent Approach”, la “Graded Exposure”, la “Motor Imagery”, la “Graded Activity”.

Selezione degli studi:

Sono stati selezionati trial randomizzati controllati in seguito alla ricerca sulle banche dati PubMed, PEDro, Cochrane e Scopus. Tramite il software di ricerca e condivisione di documenti “Mendeley” sono stati scremati gli articoli provenienti dalle quattro banche dati secondo il seguente schema:

- 1.Sono stati eliminati i duplicati presenti in più di un database di ricerca
- 2.Sono stati eliminati, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione, gli articoli non inerenti al quesito clinico leggendo il solo titolo
- 3.Sono stati letti ed esaminati, secondo i criteri di inclusione ed esclusione, gli abstract degli articoli tenuti in base al titolo
- 4.Sono stati eliminati, leggendo gli abstract, gli articoli non inerenti al quesito clinico
- 5.Sono stati sottoposti a screening gli articoli full text rimanenti
- 6.Sono stati eliminati, in base ai criteri di esclusione, alcuni degli articoli full text e selezionati gli studi per la sintesi qualitativa.

Per la selezione degli studi sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione:

Criteri	Giustificazione
Soggetti con età superiore a 18 anni	Rende più omogeneo il campione di studio; l’ approccio riabilitativo nel paziente

	pediatrico risulta differente dall' approccio nell' adulto.
Dolore di origine muscolo-scheletrica	Rende più omogeneo il campione di studio, sono stati scartati i casi di Low Back Pain sistemico, riferito da altra patologia, o specifico.
LowBackPain cronico	Viene escluso il Low Back Pain acuto
Lingua Inglese	La maggior parte degli studi in quest'area sono in lingua inglese
Studi randomizzati controllati	Vengono esclusi tutti gli studi che non sono trial clinici randomizzati e controllati
Studi aventi come intervento trattamenti inerenti alle moderne neuroscienze	In base a modello PICO, vengono inclusi solo articoli inerenti al trattamento con le attuali neuroscienze del dolore

Tabella 2: criteri di inclusione utilizzati nella revisione sistematica

2.4.2 Criteri di Esclusione

- Revisioni sistematiche, case report, studi differenti da Trial Clinici Randomizzati e Controllati
- Studi con popolazione con *Low Back Pain* acuto, *Low Back Pain pregnancy-related* e *Low Back Pain* specifico
- Studi con *Low Back Pain* non di origine muscolo-scheletrica (LBP sistemico o riferito da altra patologia)
- Studi con popolazione con età inferiore a 18 anni
- Studi in lingua non inglese
- Studi non riguardanti le materie prese in considerazione (ad esempio studi inerenti a psicoterapia, chiropratica, osteopatia ecc..)

3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI E FLOWCHART

Dalla ricerca sulla banca dati PubMed, con la stringa sopracitata, sono emersi 389 articoli. Dalla ricerca sulla banca dati PEDro sono emersi 113 articoli comprensivi di tutte le stringhe. Dalla ricerca nella banca dati Cochrane sono emersi 179 articoli. Dalla ricerca nella banca dati Scopus sono emersi 649 articoli.

Gli studi sono stati inseriti nella piattaforma Mendeley per l' esclusione dei duplicati, i 763 studi restanti sono stati analizzati per titolo e ridotti a 133 dei quali ne sono stati esclusi 111 leggendo l' abstract, si è giunti alla lettura dei testi completi di 22 studi dei quali ne sono stati esclusi 7 per incoerenza con i criteri di inclusione della seguente revisione.

Come presentato dalla *flowchart* in figura 5.

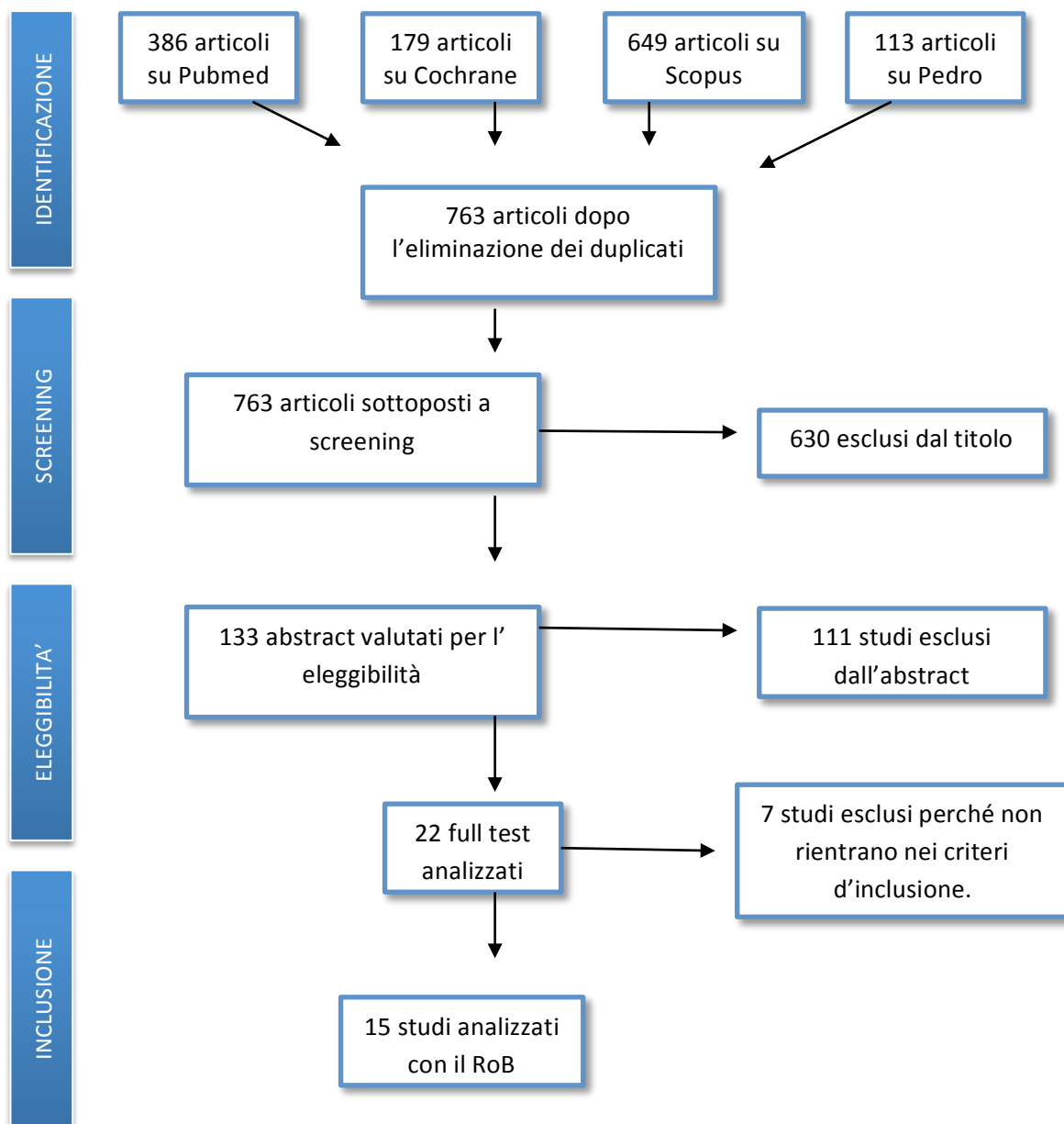


Fig. 5: *Flowchart* con i risultati degli studi

3.2 VALUTAZIONE ED ESCLUSIONE DEI FULL TEST

Sono stati analizzati 22 full test divisi a seconda degli interventi:

- *Graded Activity*: 9 studi di cui uno escluso.

Nello studio di Magalhães del 2017 *'Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial'* è pervenuta solamente la versione *'uncorrected proof'* pertanto lo studio è stato escluso dalla revisione.(27)

- *Graded exposure e Pain Management*: 5 studi di cui 2 esclusi per i criteri di esclusione.

1. Lo studio di Kevin E. Vowles, Daniel W. McNeil *'Effects of Pain Acceptance and Pain Control Strategies on Physical Impairment in Individuals With Chronic Low Back Pain'*(28) prende in considerazione come intervento un protocollo descritto nei libri di Hayes e Strosahl sull' *acceptance and committent therapy*. L' intervento è relativo alla psicoterapia, è pertanto stato escluso l' articolo dalla revisione perche non rientra nei criteri d' inclusione precedentemente descritti.

'The protocol involved listening to an audiotape through headphones that detailed the physical impairment assessment, completing an assessment of physical impairment administered by a clinic physical therapist, listening to a second set of audio- taped instructions, and completing the physical impairment assessment again. Instructional sets were composed using Hayes, Strosahl, et al.'s (1999) book on ACT. In addition, some of the language used in prior investigations of acceptance (i.e., Bach & Hayes, 2002; Eifert & Heffner, 2003; Geiser, 1992; Hayes, Bissett, et al., 1999; McCracken, Vowles, et al., 2004; McCracken et al., 2005) was used to guide instructional set construction.'(28)

2. Nello studio di Spinhover del 2004 *'Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain'*[30] vengono presi in considerazione argomenti interessanti riguardanti il coping verso il dolore e gli aspetti cognitivi, ma i gruppi di studio vengono indirizzati verso trattamenti comportamentali operanti tipici della psicoeducazione, pertanto

lo studio è stato escluso dalla revisione.

'In this program psycho-education about pain, listening to various audio-taped music fragments and group discussions were the main therapy ingredients. Both the cognitive treatment and the group discussion program consisted of 12 group sessions of 90 min in combination with homework assignments.'(29)

- *Cognitive Functional Therapy*: 8 studi analizzati di cui esclusi 4.
- 1. Lo studio *'Functional multidisciplinary rehabilitation versus outpatient physiotherapy for non-specific low back pain: randomised controlled trial'* di Yves Henchoz pubblicato nel 2010 utilizza la *Functional Multidisciplinary rehabilitation* come intervento ma il protocollo sul quale si basa non è stato reperito, pertanto è stato escluso dalla revisione.

'The programme included intensive physical and ergonomic training, psychological pain management, back school, instruction in social and workrelated issues and a functional evaluation to increase self- responsibility. Each patient received individually tailored pharmacotherapy and regular follow-up by a medical doctor. All treatments corresponded to 31 individual and 63 group hours per patient.'(30)
- 2. Nello studio *'Effect of a Brief Cognitive Training Programme in Patients with Long-lasting Back Pain Evaluated as Unfit for Surgery'* di Magnussen del 2005 viene preso in considerazione un protocollo di Basmajian del 1989 che considera l'approccio biopsicosociale, con spiegazioni anatomiche del dolore ma non si riferisce alle nuove neuroscienze del dolore e quindi non vengono utilizzate le strategie che questa revisione vuole confrontare.(time contingent, graded activity, graded exposure, motor imagery, cognitive functional therapy).

'The exercise programme was focused on loos ening up what was regarded as a reflexive contraction in para-spinal muscles (Basmajian, 1989; Indahl, Kaigle, Reikerås, & Holm, 1995a).' (31)
- 3. Il seguente studio *'Four-year follow-up of surgical versus non-surgical therapy for*

chronic low back pain' scritto da Brox e Nygaard non spiega nei dettagli il tipo di intervento cognitivo che viene sperimentato sui pazienti, lo studio riporta al protocollo di O' Sullivan del 1995 dove non vengono citate strategie inerenti agli argomenti che la revisione vuole prendere in considerazione pertanto è stato escluso.

'The cognitive intervention and exercises consisted of 1 week plus 2 weeks in the outpatient clinic at the study centre interrupted by 2 weeks at home. Specialists in physical medicine and physiotherapists gave the intervention. In addition, patients met a peer for exchanging experiences. The main aim was to make the patients confident.'(32)

4. Nello studio di Tavafian(33) i soggetti sono affetti da Cronic Low Back pain ma le cause sono specifiche: 'The primary causes of CLBP in this study were herniated intervertebral disc, facet arthropathy, and lumbar arthrosis.' Pertanto è stato escluso.(33)

3.3 RACCOLTA DEI DATI

I dati dei singoli studi sono stati inseriti nelle tabelle sinottiche. Come previsto dalle linee del PRISMA (*Preferred Reporting Items for systematic Reviews and met-Analyses Statement*) vengono descritti autore, anno, obiettivo, caratteristiche del campione, misure di outcome utilizzate e risultati dell'elaborato.

3.4 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI

Vengono posti a confronto i risultati di 15 studi suddivisi per tipologia di intervento: Graded activity, Graded exposure e Pain Management, Cognitive Functional Therapy e interventi multidisciplinari. Le caratteristiche vengono descritte nei sottocapitoli e sono riassunte nelle tabelle sinottiche.

3.4.1 Graded Activity

I primi 8 studi ad essere presi in considerazione sono trial clinici randomizzati e controllati

che hanno come intervento la *Graded Activity* (34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41).

L'età del campione è compresa tra i 18 e i 65 anni in 4 studi (38)(39)(37)(41), lo studio di *Macedo*(38) allarga il range fino a 80 anni, mentre negli studi di *Staal* del 2004, 2005, e 2008 (35)(36)(37) l'età non è specificata e i partecipanti sono tutti lavoratori.

In tutti gli studi, i partecipanti presentano *Low back Pain* Cronico aspecifico: in particolare nello studio di *Smeets* (34) sono stati inclusi pazienti con punteggio al *Roland Morris Disability questionnaire(RMDQ)* > di 3 e incapacità a percorrere 100 m; in quello di *Macedo*(38) i pazienti con un punteggio minimo di intensità del dolore di 3 nella scala di valutazione numerica del dolore a 11 punti con o senza dolore riferito alla gamba; negli studi di *Staal*(35)(36)(37) i lavoratori che si sono assentati dal lavoro a causa dei sintomi con una durata minima di 4 anni; nello studio di *Roer* i pazienti con un nuovo episodio di lombalgia aspecifica della durata di oltre 12 settimane, incapacità di svolgere attività quotidiane nelle ultime 3 settimane in possesso di un'assicurazione sanitaria(41).

Degli 8 *RCTs*, sei sono stati svolti in Olanda(34)(35)(36)(37)(40)(41), uno in Australia(38), uno in Brasile (39).

L'obiettivo principale tra i vari studi è confrontare la *Graded Activity* rispetto alle cure abituali(35)(36)(37)(40)(41), nello specifico lo studio di *Smeets* (34)esamina se gli interventi combinati di allenamento fisico, di attività graduata e di *problem solving* sono più efficaci dei singoli interventi nel lungo termine; lo studio di *Macedo*(38)e di *Magalhaes*(39) se è più efficace la *Graded Activity* rispetto al gruppo di esercizi di controllo motorio e al gruppo di fisioterapia tradizionale rispettivamente.

Gli *Outcome* primari presi in considerazione sono:

- Il dolore misurato con la *Visual Analogue Scale* nello studio di *Magalhaes* (39) o la *Numerical Rating Scale* nello studio di *Macedo* e di *Roer* (38)(41).
- la disabilità con il *Roland Morris disability Questionnaire* per lo studio di *Magalhaes*(39)
- la funzionalità con la *Patient specific functional Scale* nello studio di *Macedo* (38)
- Il *Return To Work*: Ritorno duraturo al proprio lavoro della durata di almeno 4 settimane(40)(35)(36)(37)(41).

- Il numero totale di giorni in congedo per malattia a causa della lombalgia nel periodo di follow-up (40).
- Il questionario su salute e lavoro. (HLQ) (41)

Gli *outcome* secondari:

- VAS in Centesimi (34)(35)(36)(37)(40)
- *Mc Gill Pain questionnaire*(34)(39)
- Scala Globale dell' effetto percepito(34)(39)
- *Beck Depression Inventory* (34)
- Test prestazionali: metri percorsi in 5 minuti di cammino (39), secondi impiegati in 50 piedi di cammino, secondi impiegati ad alzarsi 5 volte da una sedia, sollevare da terra un peso di 4,5 kg all'altezza delle spalle in centimetri, numero di gradini in 1 minuto, numero di cicli completati nella valutazione progressiva del sollevamento isoinerziale.
- Disabilità: *RMDQ* a 24 Item. (38)(40)
- Impressione globale di cambiamento: *Global Perceived Effect Scale*(38)(41)
- Qualità della vita: questionario 36-item Health Survey Survey (SF-36)(38)(39).
- *Return To Work*(39)
- *Tampa Scale of kinesiophobia* (39)(41)
- *Pain Coping Inventory* (41)
- Le convinzioni di autoefficacia con il questionario *Pain Self-Efficacy*.(41)
- *The Baecke Questionnaire of Habitual Physical Activity* (39)(35)(36)(37)

Nello studio di *Smeets* (34) I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi e hanno seguito gli interventi descritti.

1. *Active Physical Therapy (APT)*:

- 30 minuti di allenamento aerobico su una bicicletta
- 75 minuti di allenamento di forza e resistenza dei muscoli della zona lombare, tre volte alla settimana per 10 settimane.
- Due fisioterapisti hanno supervisionato l'allenamento.

2. *Graded Activity e Problem Solving (GAP)*:

- Nella prima fase, un fisioterapista esperto si è concentrato su un aumento in

modalità tempo-contingente di tre attività che sono importanti e rilevanti per la situazione personale del paziente. Il paziente ha iniziato a svolgere le attività selezionate partendo dal 70% all'80% rispetto alla baseline con livelli di attività gradualmente crescenti verso gli obiettivi del trattamento finale. Il paziente ha registrato graficamente in un diario personale sulle sue prestazioni quotidiane per discuterne con i fisioterapisti che hanno rinforzato positivamente qualsiasi progresso verso gli obiettivi prefissati. GA è iniziato con tre sessioni di gruppo seguite da un massimo di 17 sessioni individuali di 30 minuti. La frequenza delle sedute è diminuita gradualmente da tre a una sessione a settimana.

- La seconda fase *PS* è iniziata con tre sessioni in cui sono state discusse le motivazioni e il *coping* positivo ai problemi. Le sessioni 4-10 si sono incentrate sulla definizione e sulla formulazione dei problemi, sulla generazione di alternative, sul processo decisionale, sull'implementazione e sulla valutazione. I pazienti hanno ricevuto un libro di esercizi con il riassunto di ogni sessione e compiti a casa. Uno psicologo clinico o assistente sociale, specificamente formato per guidare questo intervento, ha fornito 10 sessioni di 1-2 ore ad un massimo di quattro pazienti alla volta.

3. Terapia combinata: integrazione dei tre moduli di trattamento (APT, GA e PS). Il CT è iniziato con APT e PS, entrambi offerti nella stessa frequenza e durata di APT e GAP, rispettivamente. Sono state fornite in totale 19 sessioni GA. Le sedute APT venivano somministrate tre volte a settimana, PS una volta alla settimana e GA inizialmente tre volte a settimana, gradualmente diminuendo a una volta a settimana.(34)

Nello studio di *Macedo*(38) i pazienti sono stati allocati in due gruppi: *Motor Control Exercise* e *Graded Activity*.

Nel gruppo *Motor Control Exercise* l'intervento si è basato sulla valutazione dei deficit del controllo motorio e degli obiettivi di trattamento del singolo partecipante stabiliti in collaborazione con il terapeuta:

- I. Valutazione degli schemi di movimento e delle posture del paziente e costruzione di un programma di esercizi.
- II. Progressione degli esercizi verso attività più funzionali, prima usando compiti statici e poi dinamici.

Nel gruppo *Graded Activity* , il programma utilizzato è quello descritto da *Linsdrom* in cui uno degli obiettivi principali è aumentare la tolleranza all'attività eseguendo esercizi individualizzati e submassimali, oltre a ignorare i comportamenti negativi e rinforzare quelli positivi:

- I. Identificazione delle attività di difficile esecuzione a casa a causa del mal di schiena.
- II. Approccio time-contingent progressivo, dalla valutazione al basale fino all' obiettivo precedentemente concordato con il fisioterapista.
- III. Educazione all' esecuzione degli esercizi con il giusto dosaggio.
- IV. Utilizzo di principi cognitivo-comportamentali per aiutare i partecipanti a superare l'ansia associata al dolore e alle attività attraverso il rinforzo positivo e la spiegazione dei meccanismi del dolore.
- v. Sviluppo da parte dei fisioterapisti e pazienti del piano di gestione recidive. (38)

Nello studio di *Magalhaes*(39) i dettagli del programma sono i seguenti:

Il gruppo di controllo ha eseguito esercizi di stretching, rinforzo addominali e esercizi di controllo motorio (*Franca et al*) mentre Il gruppo di studio si è attenuto ai protocolli di *Macedo*(38) e *Smeets*(34):

- Sessioni individuali di esercizi progressivi e sub-massimali.
- Allenamento aerobico su un tapis roulant e esercizi di rinforzo del tronco e degli arti inferiori.
- Indicazioni da parte dei fisioterapisti sulla selezione di una o due attività identificate come difficili per i pazienti.
- Consegna di un opuscolo educativo con importanti informazioni su come prendersi cura della colonna vertebrale.
- Esercizi a carico progressivo: 50% nelle prime due settimane di allenamento, 60% nella terza e quarta settimana, 70% nelle ultime sedute (39).

Nello studio di *Staal* del 2004(35) per entrambe i gruppi l'intervento consisteva in sessioni di allenamento di un'ora due volte a settimana fino al completo ritorno al lavoro regolare o fino al raggiungimento della durata massima della terapia (3 mesi).

- I. Gruppo di controllo: consigli del medico del lavoro secondo le linee guida

sulla lombalgia del College of General Practitioners olandese.

II. Gruppo di studio:

- Valutazione del fisioterapista su anamnesi e esame obiettivo con l'obiettivo di confermare la diagnosi di lombalgia benigna e non specifica e di ridurre i timori dei partecipanti su qualsiasi presunta malattia di base.
- Individualizzazione degli esercizi: esercizi aerobici, il ciclismo o il canottaggio e esercizi di potenziamento per grandi gruppi muscolari.
- Esercizi su misura individuali, che imitano compiti fisici sul lavoro o attività difficili e dolorose della vita quotidiana.
- Graduale aumento di difficoltà e intensità dell'esercizio concordato con il fisioterapista per raggiungere l'obiettivo di allenamento prestabilito prima della data proposta di pieno ritorno al lavoro. L'aumento della quota è stato visualizzato per ogni esercizio in un grafico disegnato dal partecipante, che è stato pensato per fornire un riscontro visivo sul miglioramento del partecipante nel corso dell'intervento. Gli esercizi sono stati avviati durante la quarta sessione ad un livello inferiore alla capacità funzionale massima media valutata durante le prime 3 sessioni per garantire che il partecipante potesse completare la quota di esercizio e avere successo.(35)

I successivi studi di *Staal* del 2005 e del 2008 (36)(37) nascono per indagare il primo il follow-up a 12 mesi dello studio del 2004, e il secondo per indagare sottogruppi di pazienti sempre del trial clinico del 2004.

Per lo studio di Steenstra (40) i dettagli del programma sono:

1. Gruppo di *Usual Care*: Il medico ha fornito ai pazienti le informazioni relative allo studio e un modulo sulla gestione del dolore alla schiena.
2. Gruppo di *Graded Activity*: L'intervento è stato erogato da 47 fisioterapisti di 16 centri fisioterapici interni ed esterni all'azienda addestrati da fisioterapisti specializzati del trial di Staal 2004 (35).

L' intervento dello studio di Roer (41) è in seguito descritto.

1. *Protocol group*: Il protocollo di addestramento di gruppo intensivo combina la fisioterapia, la back-school e i principi comportamentali. I fisioterapisti nel gruppo di protocollo hanno ricevuto due sessioni di formazione intensiva di 6 ore ciascuno e sono stati addestrati a lavorare secondo il protocollo, inclusi i principi comportamentali. I pazienti hanno ricevuto 10 sessioni individuali consistenti in anamnesi del paziente, esame fisico, informazioni sul trattamento, determinazione del livello base della capacità funzionale, definizione degli obiettivi del trattamento, firma di un contratto di trattamento e valutazione degli obiettivi del trattamento. Durante le 20 sessioni di gruppo i pazienti sono stati addestrati secondo i principi comportamentali del condizionamento operante basati sul livello base della capacità funzionale.
2. *Guideline Group*: trattamento individuale a discrezione del fisioterapista.

3.4.2 Graded Exposure e Pain Management

Nel secondo blocco di analisi vengono presi in considerazione gli studi relativi a '*Graded Exposure e Pain management*', in accordo con i criteri di esclusione sono stati esclusi gli studi che prendono in considerazione l' approccio legato alla psicoterapia senza alcun riferimento ad attività che il fisioterapista può somministrare.

I tre studi presi in considerazione sono tutti trial clinici randomizzati e controllati (42),(43) (44).

La popolazione è costituita in tutti gli studi da pazienti di età compresa dai 18 ai 65 anni tranne per Monticone(44) (dai 18 in su), affetti da *Low Back Pain* cronico e aspecifico(42)(43)(44). Per quando riguarda lo studio di Leeuw (42) I partecipanti dovevano avere un livello sufficiente di disabilità (*RMDQ*) > 3), e la presenza di almeno una moderata paura del movimento (*Tampa Scale for Kinesiophobia TSK* > 33), nello studio di Woods(43) i pazienti dovevano avere un punteggio uguale o maggiore di 38 alla *TSK*.

Gli studi sono stati condotti uno in Olanda (42), uno in Canada(43)e uno in Italia(44).

Il principale obiettivo degli studi è comprendere se un programma di *Graded Exposure* può essere più efficace di altri interventi nel ridurre dolore, disabilità e aumentare la qualità della vita. (42)(43)

In particolare Monticone (44) inserisce la *Graded Exposure* come parte di un programma multidisciplinare comportamentale.

Gli *outcome* primari analizzati sono:

- Per misurare la disabilità: *Pain Disability Index*(43) , *Quebec Back Pain Disability Scale*(42) , *Oswestry Disability Index* (44)

Gli *outcome* Secondari:

- *The Hospital Anxiety and Depression Scale*(43)
- *Mc Gill Pain Questionnaire*(43)
- *Pain Self-Efficacy Questionnaire* (43)
- *Tampa Scale for Kinesiophobia* (43)(44)
- *Fear Avoidance Belief Questionnaire* (43)
- *Pain Catastrophising Scale* (43)(44)
- Reclami specifici del paziente (PSC, 3 principali reclami individuali).(42)
- Nocività percepita delle attività PHODA (42)
- *Pain Catastrophizing Scale*.(42)
- Livello di attività giornaliera.(42)
- *NRS* (44)
- *Global Perceived Effect Scale* (44)

Gli interventi riabilitativi utilizzati sono ivi spiegati in dettaglio.

Lo studio di *Leeuw* (42) confronta il gruppo di *Graded exposure (EXP)*, con quello di *Graded Activity (GA)*:

1. EXP: Il trattamento è strutturato e consta di circa 16 sessioni in totale. Dopo la seduta psicologica (1 seduta), il trattamento inizia con l'istituzione di una gerarchia graduale personale di attività che suscitano paura, utilizzando la serie fotografica di attività quotidiane (PHODA), i pazienti devono organizzare 100 fotografie di attività giornaliere in ordine crescente in base alla misura in cui ritengono che svolgere queste attività sia dannoso per la schiena (1 sessione). Dopo questo, vengono fornite 2 sessioni educative, di cui la prima viene effettuata dal medico , e la seconda dal terapeuta che spiega il razionale del trattamento integrando i singoli reclami e le

caratteristiche del paziente nel modello paura-evasione. Successivamente, i pazienti vengono gradualmente ma sistematicamente esposti ad attività individualizzate e paurose identificate con la scala PHODA. Inoltre, vengono condotti esperimenti comportamentali, durante i quali i pazienti possono testare la validità delle loro convinzioni sulle conseguenze dannose delle attività e possono costruire e testare nuove convinzioni più adattive (circa 12 sessioni).

2. GA: Il trattamento consta di circa 26 sessioni in totale. Dopo la seduta psicologica (1 seduta), viene spiegata la logica del trattamento, sottolineando gli effetti dannosi dell'immobilità e le conseguenze benefiche dell'attività (2 sedute, di cui 1 dal medico e l'altra dal terapeuta). Durante la valutazione di base del dolore-contingente, il livello di tolleranza di queste attività è determinato istruendo i pazienti a impegnarsi in attività fino al loro limite di tolleranza (circa 6 sessioni). Questo è seguito dall'istituzione di un programma di trattamento tempo-contingente (circa 15 sessioni). La maggior parte della pratica si svolge a casa tra le sessioni di trattamento, mentre durante le sessioni viene valutato il progresso del paziente verso gli obiettivi. Ai pazienti viene richiesto di mantenere registrazioni grafiche delle loro prestazioni, a ciò sono state aggiunte due sedute dallo psicologo per rinforzare i comportamenti positive riguardo alle attività.

Lo studio di Woods (43) pone a confronto il gruppo di Graded Exposure in Vivo (GivE) con il gruppo di Attività Graduate (GA):

1. GivE:
 - Valutazione e educazione sul modello di abbattimento della paura del dolore cronico e sulla formulazione dei problemi del paziente, valutazione delle attività temute e istituzione di una gerarchia individualizzata di movimenti che suscitano paura usando la serie fotografica di attività quotidiane (PHODA).
 - Le sessioni centrali si sono concentrate sull'esposizione alle attività identificate secondo la gerarchia precedentemente attuata con PHODA.
 - La sessione finale è stata utilizzata per rivedere il processo di trattamento e fornire al paziente indicazioni sulla prevenzione delle ricadute.
2. GA: il programma di attività graduate di ogni partecipante è stato individualizzato in base alle sue richieste e alla sua capacità funzionali. Tutte le attività sono state

condotte sotto la supervisione di un fisioterapista.

Lo studio di Monticone (44) confronta il *Control Group* (esercizi per la mobilizzazione spinale passiva, rinforzo erettori e addominali, allungamento segmentario muscolare e il controllo posturale) con l' *Experimental Group*:

- I. Esercizi di base per migliorare la mobilità spinale e la consapevolezza muscolare profonda;
- II. Esercizi individualizzati in base all' attività: mantenimento dell'attivazione spinale dei muscoli profondi per migliorare gradualmente mobilità, forza, controllo posturale, propriocettivo e neuromotorio della colonna vertebrale e degli arti; recupero delle capacità di coordinazione, equilibrio e deambulazione, nonché altre esigenze funzionali della vita quotidiana.
- III. Sotto la supervisione di uno psicologo clinico, i pazienti erano anche coinvolti in una *Cognitive Behavioral Therapy* di gruppo finalizzata a modificare la paura delle convinzioni del movimento e ad assicurare reazioni graduali ai comportamenti di malattia: spiegazione del modello di prevenzione della paura; educazione all' autogestione del dolore; formulazione di domande specifiche per indagare le convinzioni dei pazienti riguardo alle cause del dolore (le caratteristiche del dolore persistente, i movimenti specifici che si suppone producano danni alla colonna vertebrale, le azioni che si ritiene causino il re-infortunio o il peggioramento del dolore, la capacità di svolgere mansioni lavorative e attività quotidiane, la paura di non essere creduto o aiutato da altre persone); il *problem solving*; la stimolazione del movimento attivo per aumentare gradualmente la capacità fisica, ridurre il dolore e migliorare la qualità della vita; l'esposizione graduale e il controllo del dolore. Le convinzioni erano usate per scegliere gli esercizi orientati al compito da eseguire per delineare un trattamento espositivo al movimento temuto. (*Graded Exposure*).

3.4.3 Cognitive Functional Therapy e Trattamenti Multidisciplinari

Nel terzo blocco di analisi sono stati confrontati studi relativi alla *Cognitive Functional Therapy* e studi multidisciplinari, che combinano trattamenti cognitivi con quelli più funzionali orientati a un trattamento individualizzato a seconda delle caratteristiche del paziente.

Fra i 4 studi presi in esame due sono trial clinici randomizzati e controllati (45)(46), lo studio di *Furunes*(47) e di *Fairbank* (48) sono trial clinici randomizzati e controllati multicentrici.

L'età dei partecipanti è compresa tra i 18 e i 65 anni nello studio di *Fersum* (46), tra i 18 e i 55 nello studio di *Fairbank*(48), tra i 25 e i 55 anni nello studio di *Furunes* (47), non specificata nello studio di *Moseley* (45).

I partecipanti in tutti gli studi presentano diagnosi di *Low Back Pain* con sintomi che superano i tre mesi (45)(46)(48) in particolare nello studio di *Fersum* (46) l'inclusione prevede un'intensità del dolore > 2/10 alla scala NRS negli ultimi 14 giorni e un indice di disabilità ODI > del 14%; nello studio di *Furunes* (47) la persistenza dei sintomi dopo 1 anno, un punteggio ODI >30 e alterazioni degenerative del disco intervertebrale in L4 / L5 o L5 / S1 o entrambi.

Obiettivo degli studi: lo studio di *Fersum* (46) indaga l'efficacia dell'approccio cognitivo combinato a terapia funzionale, rispetto alla terapia manuale tradizionale e all'esercizio fisico. Lo studio di *Moseley* (45) vuole dimostrare l'efficacia della combinazione tra l'esercizio individualizzato sul controllo motorio e l'educazione sulla fisiologia del dolore. Lo studio di *Furunes*(47) mira a valutare l'efficacia, nel lungo termine, della sostituzione totale del disco lombare rispetto alla riabilitazione multidisciplinare, infine lo studio di *Fairbank* (48) valuta l'efficacia clinica della stabilizzazione chirurgica (fusione spinale) rispetto alla riabilitazione intensiva.

Gli *Outcome* primari presi in considerazione sono i seguenti:

Per valutare la disabilità sono stati utilizzati l'*Oswestry Disability Index* (46)(48)(47) e il *Roland Morris Disability Questionnaire* (45), per il dolore la *Numerical rating scale* (46)(45), la *Visual analogue Scale*(47) e per valutare la funzionalità il *walking test* (48).

Come *outcome* secondari: Per valutare ansia e depressione l'*Hopkins Symptoms Checklist* (46)(47) e la scala *DRAM*[49], per le credenze e le paure il *Fear Avoidance Belief Questionnaire*(*FABQ*) (46), per il range di movimento lombare totale il *ROM* (*Range Of*

Motion)(46), per la qualità della vita il *Quality of Life* (EuroQol, EQ-5D) (47) e *The short form 36 general health questionnaire* (SF-36) (48), inoltre nello studio di *Fersum*(46) sono stati calcolati i giorni di assenza dal lavoro, è stato somministrato il questionario di soddisfazione del paziente e sono state poste domande riguardanti i trattamenti successivi tra il periodo di intervento di 3 mesi e il follow-up a lungo termine:(1) Hai avuto alcun trattamento da quando l'intervento è finito? Si No; (2) Che tipo di trattamento hai avuto ?; e (3) Quanti trattamenti hai avuto?.

Gli interventi sono descritti per ogni studio. Il programma riabilitativo messo a punto dallo studio di *Fersum*(46) consiste nella suddivisione in due gruppi:

1. *Classification Based-Cognitive Functional Therapy*:

- Componente cognitiva: per ciascun paziente è stato delineato un diagramma basato sui risultati ottenuti dall'esame obiettivo;
- Esercizi specifici di movimento progettati per normalizzare i comportamenti di movimento maladattativi;
- Integrazione funzionale mirata delle attività nella vita quotidiana evitate o provocatorie per il paziente;
- Programma di attività fisica su misura per la classificazione del movimento. La sessione iniziale è stata di 1 ora e il follow-up è stato di 30-45 minuti. I pazienti sono stati visitati settimanalmente per le prime due o tre sedute e poi sono passati a una sessione ogni 2-3 settimane durante il periodo di intervento di 12 settimane. E' stato chiesto di completare il programma su base giornaliera delineando su un diario giornaliero se avevano rispettato ogni aspetto dell'intervento.

1. *Manual Therapy –Exercise*: Tecniche di mobilizzazione o manipolazione articolare applicate alla colonna vertebrale o al bacino coerenti con la migliore pratica terapeutica manuale corrente. La dose e le tecniche particolari erano a discrezione del terapeuta del trattamento, in base ai risultati dell'esame di ciascun partecipante. Inoltre, la maggior parte dei pazienti (82,5%) in questo gruppo hanno ricevuto un programma di esercizi a casa. Questo includeva gli esercizi di controllo motorio. I fisioterapisti in questo gruppo generalmente trascorrevano 1 ora con i pazienti per la consultazione iniziale e 30 minuti per i follow-up.

Per quanto riguarda lo studio di *Moseley* (45) oltre alle sessioni di educazione, entrambi i gruppi hanno ricevuto due trattamenti di fisioterapia a settimana per 1 mese e hanno partecipato a un programma di assistenza domiciliare strutturato e diarizzato. Il trattamento fisioterapico si è incentrato sull'addestramento specifico dei muscoli del tronco (protocollo descritto da Richardson e Jull nel 1996.) Tuttavia, sono state incorporate notevoli modifiche:

- I pazienti dovevano completare tutto (GE) o metà (IE) delle sessioni di educazione sulla fisiologia prima della sessione iniziale di controllo motorio.
- Dopo l'acquisizione dell'attivazione volontaria dei muscoli del tronco, la progressione dell'esercizio ha comportato una fase intermedia in cui i pazienti hanno mantenuto l'attivazione volontaria immaginando che stessero eseguendo l'esercizio in progressione funzionale; La progressione è stata mirata e sviluppata in questo modo verso quei movimenti o attività durante i quali il paziente aveva paura del dolore o (re) infortunio.

Nello studio di Fairbank [49] si pongono a confronto il gruppo chirurgico con il trattamento conservativo.

1. Intervento Chirurgico: la tecnica di chirurgia di stabilizzazione spinale è stata lasciata a discrezione del chirurgo operativo. Ciò ha permesso di scegliere l'approccio chirurgico più appropriato, l'impianto, le gabbie intersomatiche e il materiale di innesto osseo per quel paziente.
2. Trattamento Conservativo di riabilitazione intensiva: Programma giornaliero ambulatoriale di istruzione e di allenamento per cinque giorni alla settimana per tre settimane consecutive. La maggior parte dei centri ha offerto 75 ore di intervento (intervallo 60-110 ore), con un giorno di sessioni di follow-up a uno, tre, sei o 12 mesi dopo il trattamento. I programmi di riabilitazione erano guidati da fisioterapisti, ma includevano psicologi clinici in tutti tranne un centro, oltre al supporto medico. Gli esercizi giornalieri sono stati personalizzati con l'obiettivo di aumentare le ripetizioni e la durata. Comprendevano lo stretching dei principali gruppi muscolari, gli esercizi di flessibilità spinale, il rinforzo muscolare generale, gli esercizi di stabilizzazione della colonna vertebrale e l'esercizio aerobico utilizzando qualsiasi

modalità (tapis roulant, step-up, ciclismo, canottaggio). Tutti tranne un centro includevano sessioni giornaliere di idroterapia. Sono stati utilizzati i principi della terapia cognitive-comportamentale per identificare e superare le paure e le convinzioni inutili che molti pazienti sviluppano quando soffrono. (48)

Lo studio di *Furunes* (47) pone a confronto in gruppo chirurgico con la riabilitazione:

1. L'intervento chirurgico consisteva nella sostituzione del disco lombare intervertebrale degenerativo con un disco artificiale (ProDisc II, Synthes Spine). È stato utilizzato un fluoroscopio per garantire il corretto posizionamento della protesi. I pazienti non sono stati indirizzati alla fisioterapia postoperatoria, ma se richiesto potevano essere indirizzati alla fisioterapia con mobilizzazione generale e esercizi non specifici.
2. La riabilitazione è stata condotta secondo i principi descritti da Brox e colleghi e consisteva in un approccio cognitivo e in un esercizio fisico supervisionato. Il trattamento consisteva in lezioni, discussioni individuali, allenamenti giornalieri per aumentare la capacità fisica, la resistenza, la forza, la coordinazione e l'allenamento specifico dei muscoli addominali e dei muscoli lombari, oltre a stimolare i pensieri dei pazienti e la partecipazione alle attività fisiche che in precedenza non erano raccomandati (come sollevare pesi, saltare, passare l'aspirapolvere, ballare e giocare a palla).

3.5 VALUTAZIONE CRITICA DEGLI STUDI

Per valutare la qualità dei 15 studi è stata utilizzata la Cochrcane Risk Of Bias presente in Allegato 1.

<i>Risk of Bias</i>	Random Sequence Generation	allocation concealment	selective reporting	other bias	blindings of participants and personnel	blindings of outcome assessment	incomplete outcome data
<i>Rob J.E.M. Smeets 2008</i>							
<i>Macedo 2012</i>							
<i>Magalhães 2015</i>							
<i>Staal 2004</i>							
<i>Staal, Hlobil 2008</i>							
<i>Steenstra 2015</i>							
<i>Staal 2005</i>							
<i>Leeuw 2008</i>							
<i>Woods 2008</i>							
<i>Monticone 2015</i>							
<i>Fersum, 2012</i>							
<i>Mooseley 2003</i>							
<i>Fairbank, Frost 2005</i>							
<i>Roer 2008</i>							
<i>Furunes 2017</i>							



High Risk Of Bias



Low risk of bias



Unclear risk of bias

3.5.1 Risultati relativi a '*Graded Activity*'

Smeets 2008 (34)

L'obiettivo principale dello studio è quello di confrontare l'efficacia di un trattamento basato sui principi di allenamento fisiologico (esercizi di ricondizionamento e rinforzo), un trattamento basato sui principi comportamentali operanti e cognitivi (attività graduale con problem solving) e una combinazione di entrambi i trattamenti. L'ipotesi è che il trattamento combinato sia più efficace nel ridurre le disabilità rispetto ai singoli interventi.

Un totale di 223 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a *Active Physical Therapy* (APT $n = 53$), *Graded Activity Problem solving* (GAP $n = 58$), *Combined Therapy* (CT $n = 61$) e *Waiting List* ($n = 51$). Il numero ineguale di pazienti in ciascun gruppo di trattamento è il risultato della randomizzazione a blocchi effettuata per ciascun centro di riabilitazione, separatamente.

Dal momento che non sono stati raccolti i dati per i per i pazienti in lista d'attesa, sono stati discussi solo i risultati dei pazienti assegnati a un trattamento attivo ($n = 172$).

Il numero di pazienti con dati mancanti relativi alle prestazioni è sceso a 56 (di 172), 12 mesi dopo il trattamento (15 in APT, 17 in GAP, 24 in CT).

Le misure di *outcome* sono state registrate al basale, immediatamente dopo il trattamento, a 6 e a 12 mesi dopo il trattamento.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite secondo il principio *intention-to-treat*, utilizzando il software statistico SPSS, versione 12.0.

Dodici mesi dopo il trattamento, il cambiamento osservato sull'*outcome* primario *Roland Morris Disability Questionnaire* senza alcuna correzione è rispettivamente di -3.20 ± 4.81 per APT, -3.15 ± 4.33 per GAP, -1.74 ± 4.55 per CT.

I risultati relativi all'*outcome* primario non hanno riscontrato significatività statistica per il gruppo di terapia combinata.

A 12 mesi, APT e GAP, rispetto alla TC, mostrano una riduzione più elevata, ma statisticamente e clinicamente insignificante, della *Roland Morris Disability Questionnaire*:

1.16 [IC 95% 0.52 a 2.84] e 1,62 [IC 95% 0.06 a 3.31], rispettivamente.

Il miglioramento auto-percepito (scala di *Likert*) è moderatamente più alto e raggiunge un significato statistico a 12 mesi per GAP e APT.

Tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato piccoli miglioramenti significativi, ma clinicamente irrilevanti, persistenti sulla depressione e tutti i compiti relativi alle prestazioni, tranne il sollevamento del peso. Sebbene tutti i trattamenti mostrassero una modesta diminuzione del dolore subito dopo il trattamento, questa diminuzione è quasi scomparsa 12 mesi dopo il trattamento ed è anzi aumentata in TC.

Macedo 2012 (38)

L'obiettivo principale è comparare l'efficacia degli esercizi di controllo motorio con la *Graded Activity* in pazienti con LBP cronico.

La dimensione del campione (172 partecipanti) è stata calcolata a priori in base all'obiettivo secondario dello studio, che è quello di identificare i predittori di risposta al trattamento.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS versione 16.0 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois) e STATA versione 9.0 (Stata- Corp LP, College Station, Texas) (modelli misti lineari) su base *intention-to-treat*. Sono stati usati test indipendenti t per determinare se vi fossero differenze significative nella credibilità del trattamento e nella valutazione del trattamento tra i gruppi.

L'effetto medio dell'intervento su dolore, funzione, disabilità, effetto percepito globale e qualità della vita viene calcolato utilizzando modelli misti lineari.

L'obiettivo è identificare attraverso l'analisi dei dati se un certo numero di partecipanti ha avuto una ricaduta nel follow-up.

Per l'esito secondario del dolore misurato tramite SMS nei 12 mesi dello studio è stato usato il modello lineare misto. Il tempo è stato inserito nel modello come *log of time* ed è stato trattato come una variabile continua.

Nove partecipanti si sono ritirati dallo studio: 2 dal gruppo di attività classificate e 7 dal gruppo di esercizi di controllo motorio. In termini di perdita del follow-up, i motivi principali erano la mancanza di tempo e l'impossibilità di contattare il partecipante. Non sono state

identificate differenze significative al basale per i partecipanti che si sono ritirati o sono stati persi al follow-up.

L'aderenza al trattamento nel periodo iniziale di 8 settimane è eccellente, con entrambi i gruppi che frequentavano con una media di 10.3 (DS3.6) delle 12 sessioni previste. Tuttavia, l'adesione al trattamento era più bassa per le 2 sessioni di trattamento di richiamo e il programma di casa.

La credibilità del trattamento misurata dopo la prima sessione di trattamento e la valutazione dalla fine del trattamento non erano significativamente differenti tra i gruppi di trattamento ($P > 0.05$). Il punteggio medio per la terapia è stato di 19.8 (DS 3.6) per il gruppo di attività classificate e 19.4 (SD 4.1) per il gruppo di esercizi di controllo motorio.

I punteggi medi per la valutazione del trattamento nell'attività graduata e gruppi di esercizi di controllo motorio sono stati 5.3 (SD 1.0) e 5.2 (SD 1.0), rispettivamente, per disponibilità del terapeuta; 5.6 (SD 0.7) e 5.4 (SD 1.0), rispettivamente, per la comprensione del terapeuta; 5.9 (SD 0.4) e 5.7 (SD 0.7), rispettivamente, per la cordialità del terapeuta; e 4.7 (SD 1.2) e 4.7 (SD 1.5), rispettivamente, per l'utilità del trattamento.

Dieci, 5 e 8 partecipanti nel gruppo di attività graduate e 6, 17 e 9 partecipanti nel gruppo di esercizi di controllo motorio hanno riferito di aver ricevuto cointerventi in aggiunta al trattamento di prova al follow-up di 2, 6 e 12 mesi.

Sono stati riportati lievi effetti avversi per 17 partecipanti nel gruppo di attività graduate e 19 partecipanti nel gruppo di controllo motorio: temporanea esacerbazione del dolore (n.27), aumento del dolore in condizioni muscolo-scheletriche preesistenti come l'artrite al ginocchio (n.7), dolore alle gambe (n.1) e borsite dell'anca (n.1). Un partecipante al gruppo di attività graduate ha riferito al follow-up a 6 mesi un'esacerbazione dei sintomi che lo specialista attribuiva agli esercizi a casa.

Le stime di trattamento hanno rivelato che non ci sono differenze significative o clinicamente importanti tra i gruppi di trattamento per uno qualsiasi dei risultati in uno qualsiasi dei follow-up. Gli effetti del trattamento aggiustati per l'esito primario del dolore erano 0.0 (da 0.7 a 0.8) a 2 mesi e 0.0 (da 0.8 a 0.8) a 6 mesi e per l'esito primario della funzione(0-10 PSFS) erano 0.2 (da 0 a 0.5) a 2 mesi e 0.2 (da 0.9 a 0.5) a 6 mesi.

Dodici partecipanti (14%) nel gruppo di attività graduate e 8 partecipanti (9%) nel gruppo di controllo motorio hanno ottenuto un recupero duraturo.

L'analisi delle misure mensili del dolore via SMS utilizzando modelli misti lineari ha mostrato che non vi era alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi di trattamento nel dolore nelle precedenti 24 ore (stima dell'effetto ± 0.9 , IC 95% da 0.5 a 0.7, P 0.78) e dolore rispetto alla settimana precedente (stima dell'effetto 0.04, IC 95% da 0.6 a 0.6, P 0.91).

Non sono state trovate differenze statisticamente significative, o clinicamente importanti, tra i gruppi di trattamento per uno qualsiasi dei risultati in nessuno dei follow-up:

Il P value a 2, 6 e 12 mesi era rispettivamente di 0.94, 0.99, 0.83 per quanto riguarda la scala NRS del dolore; 0.53, 0.53, 0.25 per quanto riguarda la *Patient-Specific functional scale* sulla funzionalità; 0.74, 0.91, 0.62 per la *Global Impression of change* sulla percezione del cambiamento; 0.89, 0.54, 0.88 per la *SF-36 physical component score* sulla salute fisica generale; 0.14, 0.97, 0.62 per il *SF-36 mental component score* sulla salute mentale generale.

Magalhães 2015 (39)

L'obiettivo è confrontare l'efficacia dell'attività graduata (GA) e la fisioterapia (PE) in pazienti con lombalgia cronica non specifica.

Al basale sono stati valutati 66 pazienti e sono stati assegnati in modo casuale in uno dei due gruppi (gruppo di esercizi di fisioterapia = 33 e gruppo di attività graduate= 33). Il trattamento post-analisi è stato eseguito su 66 pazienti. Il gruppo di esercizi di fisioterapia consisteva di 25 donne e 8 uomini, con un'età media di 46,6 (9,5) anni, mentre il gruppo di attività graduate era composto da 24 donne e 9 uomini, con un'età media di 47,2 (10,5) anni.

I partecipanti assegnati al gruppo di attività graduate hanno presentato alla fine del trattamento una durata maggiore dei sintomi rispetto ai partecipanti al gruppo di esercizi di fisioterapia. I principali farmaci utilizzati dai partecipanti in entrambi i gruppi per il controllo dei sintomi erano analgesici e antinfiammatori (gruppo PE = 10 [55%] e gruppo GA = 9 [64%]).

I risultati per il Gruppo di PE e per il Gruppo di GA presi singolarmente hanno rilevato p value < 0.001 per gli *outcome pain, disability, global perceived effect, e quality of life*.

Il gruppo di GA ha ottenuto P value=0.007 in *Kinesiophobia* rispetto allo 0.001 di PE,

in *sit to stand* 0.29, *walking test* 0.1, *daily physical activities* 0.006 rispetto ai valori <0.001, <0.004, = 0.073 rispettivamente calcolati in PE.

Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi di studio: *Pain* 0.872, *McGill* 0.960, *Disability* 0.652, *Quality of life* 0.415 (emotional) 0.388 (affective), *Global Perceived Effect* 0.872, *Kinesiophobia* 0.321, *sit to stand* 0.243, *walking test* 0.609, *Daily Physical activity* 0.407.

Sono state fornite in totale 396 sedute di trattamento. Nel gruppo di esercizi di fisioterapia, sono state registrate 20 assenze che rappresentano un tasso di frequenza del 91,4% delle sessioni indicate. Nel gruppo di attività valutate sono state registrate 32 assenze, con un tasso di partecipazione del 91,9% delle sessioni.

Sei partecipanti si sono ritirati dal trattamento.

Le attività considerate difficili dai pazienti sono: rimanere seduti troppo a lungo (15%), restare fuori dal letto (18%), raccogliere oggetti dal pavimento (15%), compiere attività domestiche quotidiane (30%), sollevare pesi (15%) e altri (21%).

Sulla base di queste percentuali, i pazienti hanno ricevuto linee guida posturali per evitare di sovraccaricare la colonna vertebrale e svolgere meglio queste attività.

Per quanto riguarda l'esito del ritorno al lavoro, l'83.4% degli individui del *Graded Activity Group*, che ha dichiarato di essere senza lavoro al basale, è tornato al lavoro rispetto al 50% delle persone nel gruppo di esercizi di fisioterapia.

Staal 2004 (35)

L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia della *Graded Activity* nel ritorno sicuro e rapido al lavoro.

Le misure di outcome sono il numero totale di giorni trascorsi dal lavoro a causa della lombalgia, lo stato funzionale e il dolore. Lo stato funzionale e il dolore sono misurati al basale, a 3 ed a 6 mesi dopo la randomizzazione. Il pieno ritorno al lavoro regolare è definito come qualsiasi ritorno completo al lavoro regolare con una durata minima di 4 settimane.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite secondo il principio *intention-to-treat*. Inoltre, sono state eseguite analisi alternative per protocollo, escludendo tutti i partecipanti non

trattati.

Tredici partecipanti si sono ritirati dallo studio durante il *follow-up*.

Il numero totale medio di giorni di assenza dal lavoro a causa della lombalgia dopo la randomizzazione è di 58 giorni nel gruppo di attività classificate e di 87 giorni nel gruppo di terapia abituale.

Nei primi 50 giorni dopo la randomizzazione, il tasso di ritorno al lavoro era più o meno simile in entrambi i gruppi, sebbene a partire da circa 50 giorni dopo la randomizzazione e in avanti le curve dei due gruppi divergevano.

Attraverso le analisi di regressione di Cox per eventi ripetuti, sono calcolati i rapporti di rischio per i partecipanti con meno di 50 giorni di assenza dal lavoro dopo la randomizzazione e per i partecipanti con 50 o più giorni di assenza dal lavoro dopo la randomizzazione.

Il rapporto di rischio per il periodo fino a 50 giorni dopo la randomizzazione è di 1,0 (IC 95%, 0,6-1,8; P =0,2), per il periodo da 50 giorni dopo la randomizzazione è di 1,9 (IC, 1,2-3,2; P 0,009) a favore dell'intervento di attività graduale.

L'analisi *per-protocol*, escludendo i 3 partecipanti non aderenti al gruppo di attività classificate, ha portato come risultato un rapporto di rischio per il periodo fino a 50 giorni dopo la randomizzazione, di 1.1 (IC = 0.6-1.9; P = 0,2), mentre per il periodo da 50 giorni dopo la randomizzazione il rapporto di rischio è di 2,0 (IC, 1,2-3,2 ; P 0,004) a favore del gruppo di attività graduate.

Entrambi i gruppi sono migliorati nello stato funzionale e nel dolore nel tempo. Il gruppo di attività graduate è migliorato di più rispetto al gruppo di controllo negli outcome stato funzionale e dolore a 3 e 6 mesi (p value: -1.5; -0,4rispettivamente), ma non sono statisticamente significativi (p value per lo stato funzionale 0.11, per il dolore >0.2.).

Staal 2005 (36)

Obiettivo: valutare in modo estensivo e con il follow-up a 12 mesi il ritorno al lavoro dei pazienti con low back pain grazie all'intervento di attività graduale orientata al comportamento.

Un totale di 30 lavoratori, 14 nel gruppo GA e 16 nel gruppo UC, ha avuto uno o più episodi ricorrenti di assenze per malattia a causa di LBP. Il tasso di incidenza di queste recidive è

rispettivamente di 0,40 e 0,59 nel gruppo GA e nel gruppo UC.

Il rapporto incidenza-rate, aggiustato per il tempo in cui i soggetti erano in congedo per malattia a causa di LBP o altra diagnosi e quindi non a rischio per lo sviluppo di una recidiva di LBP, è di 0.68 (CI = 0.04-1.32). Gli episodi ricorrenti rappresentano un totale di 800 giorni nel gruppo GA e 831 giorni nel gruppo UC.

La differenza tra i gruppi nel numero totale di giorni di congedo per malattia dovuti a questi episodi ricorrenti di LBP durante l'intero periodo di follow-up di 12 mesi non è statisticamente significativo ($p = 0.75$).

È stato calcolato anche il numero totale e la mediana dei giorni di congedo per malattia durante il periodo di follow-up di 12 mesi a causa di LBP, di diagnosi di LBP differenti, e a causa di altre diagnosi. Le differenze per tutti e tre i confronti tra il gruppo GA e il gruppo UC non sono statisticamente significative. (P -value 0.09: pz con lombalgia 0.11, altre diagnosi di low back pain 0.06, altre diagnosi.)

A 12 mesi di follow-up dopo la randomizzazione, cinque lavoratori nel gruppo GA e otto lavoratori nel gruppo UC sono tornati completamente al lavoro regolare, differenza non statisticamente significativa ($p = 0,38$).

Il punteggio medio sulla *RMDQ* e il punteggio medio per la gravità del dolore sono diminuiti quasi allo stesso modo per entrambi i gruppi dal basale e al follow-up di 12 mesi. Non ci sono state differenze statisticamente significative in questi *outcome* tra i gruppi. (P value 0.056 per *functional status* e 0.67 per il dolore.)

Staal 2008 (37)

Obiettivo: Nello studio vengono descritti in primo luogo i risultati delle analisi dei sottogruppi, applicati ai dati del RCT di Staal 2004 (35), al fine di indagare quali lavoratori hanno maggiori probabilità di beneficiare dell'intervento di attività graduale. I sottogruppi sono stati creati sulla base delle caratteristiche demografiche, dalla durata dell'ultimo episodio di assenza dal lavoro a causa della lombalgia prima della randomizzazione e dai valori di base delle misure di outcome.

L'altro obiettivo è dimostrare se l'attività graduale è stata efficace nel ridurre i timori legati al dolore e, in caso affermativo, se la diminuzione della paura legata al dolore è associata alla riduzione del n. di giorni di assenza dal lavoro.

Al basale, prima della randomizzazione, i lavoratori hanno compilato un questionario sulle caratteristiche demografiche e il dipartimento aziendale in cui il lavoratore era impiegato. I risultati sono stati misurati a 3, 6 e 12 mesi di follow-up. Le misure di *outcome* primarie di questo studio sono il ritorno al lavoro, la disabilità e la severità del dolore.

I dati sui giorni di assenza dal lavoro sono stati continuamente raccolti attraverso le cartelle cliniche elettroniche dell'azienda e analizzati mediante l'analisi di sopravvivenza. Il modello di rischio proporzionale di Cox è stato applicato per calcolare gli hazard ratio (HR) per il ritorno al lavoro. Le curve di Kaplan-Meier hanno dimostrato che l'intervento di attività graduale era efficace dai 50 giorni dopo la randomizzazione in avanti. Aggiungendo una covariata dipendente dal tempo al modello di regressione di Cox, le HR per il ritorno al lavoro sono state calcolate per il periodo da "50 giorni dopo la randomizzazione a 12 mesi di postrandomizzazione". Entrambi i gruppi sono stati anche confrontati per quanto riguarda il numero di episodi ricorrenti di assenza dal lavoro a causa della lombalgia e il numero totale di giorni di assenza dal lavoro a causa di questi episodi ricorrenti nei 12 mesi successivi.

Non sono state riscontrate differenze significative. Lo stesso vale per la disabilità, misurata secondo il *Roland Morris Disability Questionnaire*, e la gravità dei disturbi del dolore.

I dati dello studio sono stati analizzati utilizzando il software statistico SPSS, versione 13.0. I risultati mostrano che il gruppo di attività graduate ha ottenuto miglioramenti statisticamente significativi sul FABQ-PA (3.6, 2.9 e 2.9 punti in più di riduzione a 3, 6 e 12 mesi di follow-up, rispettivamente) rispetto al consueto gruppo di cura. Il gruppo di attività graduate ha anche avuto miglioramenti statisticamente significativi sul FABQ-W modificato (4.2, 4.2 e 4.2 punti in più di riduzione a 3, 6 e 12 mesi di follow-up, rispettivamente) rispetto al consueto gruppo di cura. I risultati dei punteggi alla TSK hanno dimostrato che la riduzione della paura del movimento significativamente maggiore nel gruppo di attività graduate a 3 mesi (cioè una riduzione più alta di 3,3 punti) rispetto al gruppo di trattamento abituale.

I risultati non hanno fornito indicazioni sul fatto che l'esito favorevole del ritorno al lavoro nel gruppo di attività classificate rispetto al consueto gruppo assistenziale era dovuto alla riduzione delle paure correlate al dolore.

Steenstra 2015 (40)

L'obiettivo dello studio è determinare l'efficacia dell'attività graduata come parte di un programma di *Return To Work multistage*.

I 112 lavoratori scelti sono stati randomizzati rispettivamente 55 a un'attività graduata e 57 a cure ordinarie.

Il tempo mediano fino al ritorno duraturo al proprio lavoro calcolato nel calcolo di sopravvivenza di Kaplan-Meier differisce significativamente ($p, 0,01$) tra il gruppo in GA (139 giorni (IQR = 69) e il gruppo *Usual care* (111 giorni (IQR = 76)) a favore di quest'ultimo. Poiché non ci sono state recidive, il numero medio di giorni totali in congedo per malattia a causa della lombalgia nelle 26 settimane è simile ai risultati precedenti (139 e 111, $p = 0,03$). L'analisi di regressione di Cox aggiustata per il tempo di randomizzazione, l'effetto dell'intervento sul posto di lavoro e il sesso hanno portato a un *hazard ratio* di 0,52 (IC 95% da 0,32 a 0,86, $p = 0,01$), a favore del gruppo *Usual Care*.

La popolazione è stata stratificata in sottogruppi: 53 lavoratori nel gruppo che ha ricevuto l'intervento sul posto di lavoro nelle prime otto settimane e 59 nel gruppo che non l'ha ricevuto.

L'analisi di regressione di Cox ha determinato un *hazard ratio* di 0,39 (IC 95% 0,19-0,81, $p = 0,01$) per il sottogruppo che ha ricevuto l'intervento sul posto di lavoro a favore del gruppo *Usual Care*. I Cinquantanove lavoratori che non hanno ricevuto l'intervento sul posto di lavoro hanno ottenuto *hazard ratio* di 0,86 (IC 95% da 0,40 a 1,84, $p = 0,69$). Il valore p per l'interazione di entrambi gli interventi è di 0,27 quindi statisticamente non significativo.

Il tempo mediano senza aggiustamenti per il ritorno al lavoro è di 114 (IQR = 77) giorni di calendario per il gruppo *Usual Care* e 143,5 (IQR = 61) giorni di calendario per il gruppo di attività graduate. Il rapporto di rischio per il *Return To Work* duraturo, aggiustato per il tempo di randomizzazione, l'effetto dell'intervento sul posto di lavoro e il sesso è di 0,57 (IC 95% da 0,33 a 0,98, $p = 0,04$), quindi favore del gruppo *Usual Care*.

Entrambi i gruppi di trattamento sono migliorati su tutte le variabili nel tempo. Le differenze di dolore tra i gruppi a 26 settimane sono statisticamente significative e a favore dei gruppi *Usual Care*.

Roer (41)

Obiettivo: confrontare gli effetti di un protocollo di allenamento intensivo e la fisioterapia delle linee guida per il ritorno alle normali attività quotidiane in pazienti affetti da *Low Back Pain* cronico.

La somiglianza di base è stata valutata utilizzando test del chi quadrato, test t di Student non appaiati o test U di *Mann-Whitney*. Un'analisi intention-to-treat è stata condotta per *ogni follow-up*.

Le analisi per-protocol sono state eseguite in aggiunta, escludendo tutti i partecipanti che non hanno ricevuto o completato l'intervento randomizzato. Sono state eseguite tre analisi di sottogruppi per pazienti con punteggi psicosociali elevati al basale.

Le analisi sono state eseguite in SPSS versione 12.0 e MLwiN versione 2.02.

114 pazienti hanno soddisfatto tutti i criteri d'inclusione e hanno firmato il consenso informato.

Le caratteristiche di base dei pazienti sono simili in entrambi i gruppi a parte per quanto riguarda la percentuale di pazienti con lavoro retribuito ed il tipo di background etnico. I pazienti che sono stati persi al follow-up (n = 12) sono significativamente più giovani rispetto al campione esaminato (età media 34,1 vs 42,6).

Non sono state trovate differenze statisticamente significative per lo stato funzionale ($P < 0.05$).

A 26 settimane, il gruppo protocollo ha riportato un'intensità del dolore significativamente più bassa (regressione del coefficiente = -0.97 (-1.88; -0.06), p value <0.05), tuttavia questa differenza era assente dopo un anno di follow-up.

Le analisi per sottogruppi hanno mostrato che nel gruppo protocollo i pazienti con elevati punteggi di evitamento della paura al basale hanno ridotto maggiormente l'intensità del dolore a 52 settimane di follow-up.

Non sono state condotte analisi multilivello per il congedo per malattia poiché meno di 14.8 e 5% dei lavoratori erano in congedo per malattia a 13, 26 e 52 settimane, rispettivamente, dopo la randomizzazione.

Non si sono verificati effetti avversi in nessuno dei gruppi.

3.5.2 Risultati relativi a ‘Graded Exposure’

Leeuw (42)

Obiettivo: lo studio vuole provare la veridicità delle 5 ipotesi formulate a favore dell'esposizione graduata(EXP) confrontata con l'attività graduata(GA):

1. L' EXP è più efficace della GA nella riduzione della disabilità funzionale e dei principali disturbi lamentati dai pazienti;
2. L' EXP ha più successo della GA nel ridurre la percezione della nocività delle attività, il dolore catastrofico, la gravità del dolore e nell'aumentare l'attività quotidiana.
3. L'EXP produrrà miglioramenti clinicamente rilevanti nella disabilità funzionale e nei principali disturbi rispetto alla GA;
4. L'EXP è più efficace della GA, specialmente nei pazienti con paura correlata al dolore, mentre minori differenze tra le condizioni di trattamento sono previste per quelli con livelli di paura minori;
5. L'effetto di EXP rispetto a GA è mediato dalla diminuzione del dolore catastrofico e della nocività percepita delle attività, che sono i presunti meccanismi di cambiamento di EXP rispetto a GA.

In totale, 157 pazienti hanno partecipato allo screening e sono stati valutati per l'ammissibilità. Di questi, 85 (54%) hanno soddisfatto i criteri di selezione e sono stati inclusi nello studio. La randomizzazione ha portato a 42 pazienti assegnati a EXP e 43 a GA.

Il trattamento è stato interrotto prematuramente da 12 pazienti (29%) in EXP, e da 14 pazienti (33%) in GA.

Nessuno dei pazienti ha riportato effetti avversi o collaterali correlati agli interventi, tranne che per 1 paziente in GA. 5 pazienti hanno concluso il trattamento prima per miglioramento dei sintomi.

In totale, 8 pazienti (9%) hanno rifiutato di partecipare alla valutazione post-trattamento (EXP: 1, GA: 7) e 12 pazienti (14%) non sono giunti al follow-up.

Disabilità: Nessuna differenza significativa direttamente e 6 mesi dopo il trattamento, anche se la differenza di gruppo ha quasi raggiunto la significatività favorendo EXP.

Percezione della nocività delle attività: Il gruppo EXP aveva punteggi significativamente più bassi PHODA-SeV ($p < .001$) e PCS ($p < .01$) direttamente e 6 mesi dopo il trattamento rispetto al gruppo GA.

Attività giornaliera e dolore: Nessuna differenza nè dopo il trattamento nè a 6 mesi dopo il trattamento.

PSC: i pazienti che hanno completato il trattamento con EXP hanno riportato punteggi significativamente più bassi di PSC pre-trattamento rispetto ai pazienti che hanno completato il trattamento con GA ($B = 9.78$, $SE = 4.14$, $p = 0.02$) e non è stata trovata alcuna differenza tra le condizioni di trattamento direttamente e 6 mesi dopo il trattamento.

Condizioni di Trattamento: Nessuna differenza significativa di gruppo è stata trovata tra le condizioni di trattamento nel numero di pazienti che hanno riportato cambiamenti clinicamente rilevanti nei principali disturbi, o in invalidità funzionale sebbene per quest'ultimo risultato la differenza di gruppo abbia quasi raggiunto un significato che favorisce l'EXP.

Interazione del trattamento con la percezione della nocività delle attività: per nessuno dei risultati è stata rilevata un'interazione statisticamente significativa, la differenza tra i gruppi di trattamento non dipendeva dal livello di paura correlata al dolore.

Woods 2008 (43)

Obiettivo: valutare l'efficacia dell'esposizione in vivo classificata rispetto ad altre condizioni. Quarantaquattro pazienti con lombalgia cronica sono stati assegnati in modo casuale all'esposizione in vivo classificata (GivE), all'attività graduata (GA) e alla lista di attesa.

Rispetto alla lista di attesa, gli individui nella condizione GivE evidenziano miglioramenti statisticamente significativi su HADS ($p = 0,028$) e SF-MPQ ($p = .009$) e miglioramenti del livello di tendenza sul PDI ($p = .063$) e PSEQ ($p = .060$). Rispetto ai partecipanti all'attività graduata, gli individui nella condizione GivE evidenziano un miglioramento significativamente maggiore del PSEQ ($p = 0,028$) e un effetto di tendenza sul PDI ($p =$

0,064). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra l'attività graduale e la lista di attesa per nessun outcome.

Con l'analisi ANCOVA gli individui nelle condizioni GivE hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi su ogni variabile (TSK: $p = 0.002$; FABQ: $p = 0.008$; PASS-20: $p = 0.036$; PCS: $p = 0.004$). Rispetto ai partecipanti alle attività graduate, gli individui nella condizione GivE hanno anche dimostrato miglioramenti significativi su ogni *outcome*, eccetto il PCS (TSK: $p = 0.008$; FABQ: $p = 0.027$; PASS-20: $p = 0.027$; PCS: $p = 0.076$). Non si evidenzia nessuna differenza statisticamente significativa tra l'attività classificata e le condizioni della lista d'attesa.

Le analisi v2 hanno mostrato che una maggiore proporzione di partecipanti ha dimostrato un cambiamento clinicamente significativo nella condizione GivE rispetto all'attività classificata ($v2 (1, N = 28) = 12.25, p = 0.001, g2 > .44$) e rispetto alla lista di attesa ($v2 (1, N = 30) = 13.89, p = .001, g2 > .46$). Non è stata trovata alcuna differenza tra l'attività classificata e la lista di attesa ($v2 (1, N = 28) = .01, p > .916, g2 > .001$).

Questo risultato non è inaspettato in quanto i professionisti della psicologia, inclusi quelli che hanno fornito il protocollo GivE, hanno una formazione specifica e approfondita che si concentra sullo sviluppo di relazioni terapeutiche, e ci si aspetta che dimostri un miglioramento delle relazioni con i pazienti nel corso della terapia e che per i partecipanti alla condizione di GivE i risultati si siano mantenuti nelle quattro settimane successive al trattamento.

Monticone 2016 (44)

Obiettivo: ci sono ancora dubbi sull'impatto clinico dei programmi di riabilitazione cognitivo comportamentale multidisciplinare condotti in contesti di gruppo e sui loro effetti a lungo termine su soggetti con lombalgia cronica (CLBP). Questo studio randomizzato e controllato, mira a valutare l'effetto di un tale programma su disabilità, chinesiofobia, catastrofismo, dolore e qualità della vita nella CLBP.

I risultati sono stati divisi per *outcome*:

Disabilità: differenza significativa tra punteggio di base e post-trattamento in entrambi i gruppi, ma il gruppo sperimentale è migliorato di più.

Il punteggio di base è rimasto significativamente diverso dalle valutazioni di follow-up in

entrambi i gruppi, ma una piccola tendenza al deterioramento era visibile nel gruppo di controllo, portando ad un piccolo aumento nel cambiamento tra i gruppi.

Kinesiofobia: è stato osservato un significativo cambiamento tra i gruppi a favore del gruppo sperimentale alla fine dell'intervento nel gruppo sperimentale, il punteggio di base era significativamente peggiore di tutte le altre valutazioni, suggerendo che il miglioramento ottenuto dopo l'allenamento era mantenuto fino a 2 anni dopo la fine dell'intervento. Nel gruppo di controllo, il punteggio di base migliorava significativamente dopo l'allenamento), ma questa differenza non era clinicamente significativa; un leggero ma significativo peggioramento era invece visibile al follow-up a 1 anno e 2 anni.

Catastrofismo: alla fine dell'intervento, entrambi i gruppi hanno ottenuto un miglioramento significativo ($p < 0,001$) anche in termini di catastrofismo, ma il cambiamento è stato clinicamente significativo solo per il gruppo sperimentale e un significativo cambiamento tra i gruppi è stato trovato dopo l'allenamento. Nel gruppo sperimentale, il punteggio di base è rimasto significativamente diverso da entrambi i follow-up, mentre nel gruppo di controllo non sono state riscontrate variazioni tra baseline e follow-up.

Dolore e Qualità della vita: miglioramenti significativi in entrambi i gruppi dopo l'allenamento ($p < 0,001$), ma il gruppo sperimentale è migliorato di più e ha mantenuto tutti i miglioramenti raggiunti ai follow-up. Al contrario, il gruppo di controllo non ha conservato i lievi cambiamenti raggiunti dopo l'allenamento per alcune sottoscale dell'SF-36 (dolore corporeo, vitalità, funzione sociale e ruolo emotivo). Infine, una differenza significativa tra i gruppi è stata trovata in termini di GPE. Il rapporto di probabilità (IC 95%) di successo dell'allenamento (punteggio GPE = 1-2) per la sperimentazione rispetto al gruppo di controllo era 35.9 (10.3; 124.9), suggerendo una maggiore soddisfazione per il trattamento percepito dal gruppo sperimentale.

I fisioterapisti hanno controllato sistematicamente i diari di trattamento dei pazienti e i tassi di compliance erano soddisfacenti in entrambi i gruppi (100%). Minori effetti avversi del peggioramento del dolore transitorio e disturbi dell'umore sono stati facilmente gestiti mediante farmaci sintomatici e interventi psicologici.

3.5.3 Risultati relativi a '*Cognitive Functional Therapy*' e Trattamenti Multidisciplinari

Fersum, O' Sullivan 2013 (46)

Obiettivo: Questo trial controllato randomizzato mira a studiare l'efficacia di un approccio comportamentale alla gestione e terapia funzionale cognitiva basata sulla classificazione (CB-CFT), rispetto alla terapia manuale tradizionale e all'esercizio fisico(MT-EX).

Dei 169 pazienti inizialmente arruolati, 121 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati giudicati idonei.

Sessantadue pazienti sono stati assegnati al gruppo CB-CFT e 59 sono stati assegnati al gruppo MT-EX. Un totale di 16 su 59 (27,1%) pazienti assegnati a MT-EX e 11 su 62 (17,7%) pazienti assegnati a CB-CFT o non hanno iniziato il trattamento o non hanno completato il trattamento.

I partecipanti allo studio analizzati nei due bracci di trattamento erano comparabili in termini di caratteristiche di base, con l'eccezione di piccole ma significative differenze nel lavoro sulle scale HSCL e FABQ.

Entrambi i gruppi sono migliorati significativamente con i rispettivi interventi terapeutici. Dopo aggiustamento per i punteggi basali, il gruppo CB-CFT ha mostrato esiti superiori supportati da differenze statisticamente e clinicamente significative rispetto al gruppo MT-EX. Questo era evidente sia immediatamente dopo che a 12 mesi post-intervento per gli esiti sia primari che secondari. Ciò è stato dimostrato dal grado di miglioramento nel gruppo CB-CFT per il punteggio ODI pari a 13,7 punti [intervallo di confidenza al 95% (IC): 11,4-16,1; $p < 0,001$] e per i punteggi PINRS 3,2 (IC 95%: 2,5-3,9; $p < 0,001$). Nel gruppo MT-EX, il miglioramento medio per il punteggio ODI era di 5,5 punti (IC 95%: 2,8-8,3, $p < 0,001$) e 1,5 per PINRS (IC 95%: 0,7-2,2; $p < 0,001$). I miglioramenti per tutti i risultati secondari hanno mostrato effetti simili, con il gruppo CB-CFT che dimostra un cambiamento significativamente maggiore rispetto al gruppo MT-EX su tutti i risultati, eccetto per il range di movimento lombare totale[49].

Moseley 2003 (45)

Obiettivo: Questo trial comparativo randomizzato valuta un approccio all'acquisizione del controllo motorio combinato all' educazione individualizzata (IE) e di gruppo(GE).

Non sono rilevate differenze nel pre-trattamento o nei punteggi iniziali tra i gruppi con i dati dei prelievi e dei *drop out* rimossi.

C'è stata una significativa riduzione di per il dolore RMDQ e NRS in entrambi i gruppi durante il periodo di trattamento, che è stata mantenuta al follow-up ($P < 0,05$ per tutti).

ANCOVA a due vie (gruppo x tempo, punteggi pre-trattamento come covariate) ha mostrato una differenza tra i gruppi nel cambiamento del dolore ($F(1,34) = 6,4$, $P = 0,016$) e RMDQ ($F(1,34) = 9,8$, $P = 0,004$). I test post-hoc di Scheffe hanno mostrato differenze nel post-trattamento e nel follow-up. L'effetto medio (intervallo di confidenza al 95%) dovuto a IE tra pre-trattamento e post-trattamento era 1,0 (0,3 - 2,0) punti sulla NRS per dolore e 2,4 (0,8 - 4,2) punti su RMDQ. Il numero necessario per trattare (NNT) (intervallo di confidenza del 95%) al fine di ottenere un risultato positivo in IE che non sarebbe stato ottenuto in GE era 7 (3 - 13) e 6 (3 - 11) per dolore NRS e RMDQ, rispettivamente.

IE ha utilizzato più ore di fisioterapia rispetto a GE ($P < 0,02$).

Fairbank 2005 (48)

Obiettivo: valutare l'efficacia clinica della stabilizzazione chirurgica (fusione spinale) rispetto alla riabilitazione intensiva per i pazienti con lombalgia cronica.

Per includere i dati mancanti sono stati utilizzati modelli di regressione. È stata utilizzata Stata (StataCorp, College Station, Texas, USA) 18 e PROC MI in SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) per ottenere risposte simili.

Un totale di 349 pazienti sono stati randomizzati tra giugno 1996 e febbraio 2002 da 15 centri nel Regno Unito (176 assegnati alla chirurgia e 173 alla riabilitazione).

Quarantotto (28%) pazienti randomizzati alla riabilitazione hanno subito un intervento chirurgico nei due anni. Sette (4%) pazienti sono stati indirizzati alla riabilitazione invece dell'intervento chirurgico.

19 pazienti chirurgici hanno subito effetti avversi, di cui undici hanno richiesto ulteriori interventi sulla colonna vertebrale lombare durante il *follow-up* di due anni mentre non si presentano effetti avversi nel gruppo di riabilitazione .

I punteggi di Oswestry sono leggermente migliorati a favore della chirurgia (-4,1, intervallo di confidenza del 95% da -8,1 a -0,1, $P = 0,045$). Dopo l'imputazione per i dati di follow-up mancanti la differenza media era - 4,5 (- 8,2 a - 0,8, $P = 0,02$). Nessuna significativa eterogeneità nell'effetto sul punteggio Oswestry è stata osservata tra i gruppi predefiniti di pazienti. Nessun'altra differenza tra i gruppi in nessuno degli altri risultati a 24 mesi ha raggiunto la significatività.

Furunes 2017 (47)

Obiettivo: valutare l'efficacia relativa a lungo termine della sostituzione del disco totale lombare rispetto alla riabilitazione multidisciplinare (MDR).

Poiché il tasso di abbandono era inferiore al 30%, il potere dello studio è stato considerato soddisfacente. Nel gruppo MDR, 21 su 87 pazienti (24%) hanno subito un intervento chirurgico posteriore all'inclusione (14 con TDR, cinque con fusione spinale e due con discectomia). Nel gruppo di chirurgia, 12 su 86 pazienti (14%) hanno subito un reintervento a causa della dislocazione dell'impianto, tre con fusione spinale a livello della protesi, sei con decompressione della stenosi spinale (uno dei quali non aveva ricevuto TDR), una discectomia (non aveva ricevuto TDR) e un impianto. Quattro pazienti del gruppo di riabilitazione e quattro pazienti del gruppo di chirurgia hanno ricevuto MDR dopo che l'intervento era terminato.

La maggior parte delle caratteristiche di base erano simili nei due gruppi di intervento, ma il punteggio sul dolore era significativamente peggiore nel gruppo di riabilitazione rispetto al gruppo operatorio

Nel risultato dell' *outcome* primario (ODI) la differenza media tra i gruppi al follow-up a 8 anni era di 6,1 punti (IC 95% 1,2-11,0, $p = 0,02$) a favore della chirurgia. Il miglioramento medio dell'ODI dal follow-up di base a quello di otto anni è stato di 14,4 punti

(IC 95% 10.7-18.1) nel gruppo di riabilitazione e 20.0 punti (IC 95% 16.4-23.6) nel gruppo operatorio.

Nell'analisi per protocollo, c'è una differenza media tra i gruppi di 8.1 punti ODI (IC 95% 2.3-13.9, $p = 0.01$) a favore della chirurgia. 26 su 52 pazienti (50%) nel gruppo di riabilitazione e 43 su 61 pazienti (70%) nel gruppo operatorio sono migliorati di 15 punti all' ODI dal follow-up di base a 8 anni ($p = 0,03$). Sei di 52 pazienti (12%) nel gruppo di riabilitazione e tre di 61 pazienti (5%) nel gruppo di chirurgia sono peggiorati di 6 punti all' ODI ($p = 0,30$). Nell'analisi finale, la differenza media era 10,8 punti ODI (IC 95% 5,5-16,2, $p < 0,0001$) a favore della chirurgia.

In questo studio multicentrico randomizzato, si è riscontrato un significativo miglioramento a lungo termine dopo la riabilitazione e la sostituzione del disco, e risultati statisticamente significativi a lungo termine sono a favore della sostituzione del disco rispetto alla riabilitazione in termini di miglioramento funzionale e sollievo dal dolore. E' importante però evidenziare le complicanze riscontrate nel gruppo chirurgico: durante l'intervento di revisione per un inserto di polietilene lussato tre mesi dopo l'intervento, una lesione all'arteria iliaca sinistra comune ha portato a una sindrome compartimentale e successivamente a un'amputazione dell' arto inferiore, 12 pazienti randomizzati alla riabilitazione sono stati sottoposti a operazioni spinali tra i due e gli otto anni, di cui uno ha richiesto un reintervento; il paziente è stato operato per la prima volta con una fusione anteriore e successivamente è stato rioperato per incompleta fusione del segmento. Nove pazienti randomizzati alla chirurgia sono stati operati tra due e otto anni, di cui due hanno richiesto un ulteriore reintervento; uno ha avuto una decompressione a livello della protesi ed è stato nuovamente operato a causa di una rottura durale, e uno (che non ha ricevuto TDR) ha avuto una decompressione con un dispositivo interspinale, seguita dalla rimozione del dispositivo e successivamente una fusione.

3.6 TABELLE SINOTTICHE

Autore e anno	Tipo di studio e Partecipanti	Obiettivo dello studio	Intervento	Outcome	Follow up	Risultati
<i>Rob Jeem, Smeets 2008(34)</i>	Trial clinico randomizzato e controllato. 172 pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni con dolore lombare non specifico cronico invalidante con punteggio Roland Disability Questionnaire [RDQ]> 3, e capacità di camminare almeno 100 m.	Confrontare l'efficacia di un trattamento di esercizi o, un trattamento di attività graduale con problem solving e una combinazione entrambi i trattamenti.	1. Trattamento fisico attivo ATP: 10 settimane di allenamento aerobico e rinforzo muscolare degli estensori dorsali. 2. Attività graduale e problem solving GAP: 10 settimane di assunzione graduale delle attività rilevanti del paziente basate sui principi comportamentali operanti e sull'addestramento alla risoluzione dei problemi. 3. Combinazione trattamento ATP e GAP	1. Roland Disability Questionnaire (RDQ) 2. VAS in Centesimi 3. McGill Pain questionnaire 4. Scala sull' autopercezione (Likert a 7 punti) 5. Beck Depression Inventory 6. Test prestazionali	0 5° sessione 6 m 12 m	Il numero di dropout a 12 mesi dopo il trattamento è di 15 in APT, 17 in GAP, 24 in CT. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite secondo il principio intention-to-treat. Dodici mesi dopo il trattamento, il cambiamento osservato sull' outcome primario RDQ senza alcuna correzione era di .23.20 ± 4.81 per APT, .153.15 ± 4.33 per GAP e 1,74 ± 4,55 per CT rispettivamente. I risultati relativi all' outcome primario non hanno riscontrato significatività statistica per il gruppo di terapia combinata. APT e GAP, rispetto alla TC, hanno mostrato una riduzione più elevata, ma statisticamente e clinicamente insignificante, della <i>Roland Disability Questionnaire</i> : 1,16 [IC 95% 0,52 a 2,84] e 1,62 [IC 95% 0,06 a 3,31], rispettivamente. Il miglioramento auto-percepito (scala di Likert) ha raggiunto un significato statistico a 12 mesi per GAP e APT.
<i>Macedo 2012(38)</i>	172 pazienti con lombalgia cronica aspecifica assegnati in modo casuale in due gruppi.	Comparare l'efficacia degli esercizi di controllo motorio con la Graded Activity in pazienti con LBP cronico.	1. Motor Control Exercise. 2. Graded Activity.	Primari • NRS: dolore medio rispetto alla settimana precedente . • Patient specific functional Scale: funzionalità. Secondari • Disabilità: Roland-Morris a 24 Item • Impressione globale di cambiamento: Global Perceived Effect Scale • Qualità della vita: questionario 36-item Health Survey Survey [SF-36]	0 2m	Non sono state trovate differenze statisticamente significative, o clinicamente importanti, tra i gruppi di trattamento per uno qualsiasi dei risultati in nessuno dei follow-up: Il P value a 2, 6 e 12 mesi era rispettivamente di 0.94, 0.99, 0.83 per quanto riguarda la scala NRS del dolore; 0.53, 0.53, 0.25 per quanto riguarda la <i>Patient-Specific functional scale</i> sulla funzionalità; 0.74, 0.91, 0.62 per la <i>Global Impression of change</i> sulla percezione del cambiamento; 0.89, 0.54, 0.88 per la <i>SF-36 physical component score</i> sulla salute fisica generale; 0.14, 0.97, 0.62 per il <i>SF-36 mental component score</i> sulla salute mentale generale.

<i>Magahales 2015(39)</i>	Nel Trial clinic randomizzato e controllato 66 pazienti con LBP sono stati divisi in Gruppo di esercizi: consisteva di 25 donne e 8 uomini Gruppo di graded activity: 24 donne e 9 uomini.	Confrontare l'efficacia dell'attività graduata e gli esercizi di fisioterapia in pazienti con lombalgia cronica	I. Gruppo PE: esercizi di stretching, rinforzo addominali e esercizi di controllo motorio. II. Gruppo GA (protocollo Macedo, Smeets)	Primari: Vas, Rolland-Morris Disability Questionnaire. Secondari: McGill, HRQoL, scala globale effetto percepito, RTW, TSK, BQHPA, alzarsi dalla sedia, test del cammino.	0 end	I risultati per il Gruppo di PE e per il Gruppo di GA presi singolarmente hanno rilevato p value < 0.001 per gli outcome Pain, disability, global perceived effect, e quality of life. Il gruppo di GA ha ottenuto Pvalue=0.007 in Kinesiophobia rispetto allo 0.001 di PE. In sit to stand 0.29, walking test 0.1, daily physical activities 0.006, rispetto ai valori <0.001, <0.004, = 0.073 rispettivamente calcolati in PE. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi di studio: Pain 0.872, McGill 0.960, Disability 0.652, Quality of life 0.415 (emotional) 0.388 (affective), Global Perceived Effect 0.872, Kinesiophobia 0.321, sit to stand 0.243, walking test 0.609, Daily Physical activity 0.407. Return to work: l'83,4% GA, 50% PE.

Autore e anno	Tipologia di studio Partecipanti	Obiettivo dello studio	Intervento	Outcome	Follow up	Risultati
<i>Staal 2004(35)</i>	Nel trial clinico randomizzato 134 lavoratori che hanno causato assenza al lavoro per il mal di schiena cronico sono stati randomizzati simmetricamente in due gruppi.	Determinare l'efficacia della Graded Activity in termini di ritorno al lavoro e diminuzione di dolore e disabilità.	I. Gruppo di controllo (67): trattamento di fisioterapia tradizionale seguendo le linee guida olandesi II. Gruppo di studio(67): graded activity	•N. di giorni di Assenza dal lavoro, •Disabilità: Roland-Disability Questionnaire validato in Olandese. •Dolore: scala numerica a 11 punti (0-10). •attività fisica: Physical activity Baecke Questionnaire.	0 3 m 6 m	Tredici partecipanti si sono ritirati dallo studio durante il follow-up. Il numero totale medio di giorni di assenza dal lavoro a causa della lombalgia dopo la randomizzazione è stato di 58 giorni nel gruppo di attività classificate e di 87 giorni nel gruppo di terapia abituale. È stata inoltre eseguita un'analisi per-protocol, escludendo i 3 partecipanti non aderenti al gruppo di attività classificate. In questo caso, il rapporto di rischio per il periodo fino a 50 giorni dopo la randomizzazione era 1,1 (IC, 0,6-1,9; P 0,2), e il rapporto di rischio per il periodo da 50 giorni dopo la randomizzazione era 2,0 (IC, 1,2-3,2 ; P 0,004), a favore del gruppo di attività

						classificate. Entrambi i gruppi di trattamento sono migliorati nello stato funzionale e nel dolore nel tempo. Le differenze tra i gruppi in miglioramento dello stato funzionale e del dolore a 3 e 6 mesi favorivano l'attività graduale (p value: -1.5; -0.4 rispettivamente), ma non erano statisticamente significative (p value per lo stato funzionale 0.11, per il dolore >0.2.)
<i>Staal 2005 (36)</i>	Studio randomizzato e controllato con follow-up a 12.	Determinare l'efficacia della Graded Activity in termini di ritorno al lavoro e diminuzione di dolore e disabilità. Al follow-up a 12 mesi.	III. Gruppo di controllo (67): trattamento di fisioterapia tradizionale seguendo le linee guida olandesi IV. Gruppo di studio(67): graded activity	•N. di giorni di Assenza dal lavoro, •Disabilità: Roland-Disability Questionnaire validato in Olandese. •Dolore: scala numerica a 11 punti (0-10). •attività fisica: Physical activity Baecke Questionnaire.	12m	Le differenze per tutti e tre i confronti tra il gruppo GA e il gruppo UC non sono statisticamente significative. P- value 0.09:pz con lombalgia0.11altre diagnosi di low back pain 0.06 altre diagnosi e low back painA 12 mesi di follow-up dopo la randomizzazione, cinque lavoratori nel gruppo GA e otto lavoratori nel gruppo UC non erano tornati completamente al lavoro regolare, una differenza che non era statisticamente significativa (p = 0,38).I risultati relativi allo stato funzionale e alla gravità del dolore. Il punteggio medio sulla RDQ e il punteggio medio per la gravità del dolore sono diminuiti quasi allo stesso modo per entrambi i gruppi dal basale al follow-up di 12 mesi. Non ci sono state differenze statisticamente significative nel miglioramento di queste misure di outcome tra i gruppi.(P value 0.056 per functional status e 0.67 per il dolore).
<i>Staal 2008 (37)</i>	Rct con follow-up a dodici mesi. 134 lavoratori	Indagare se l'attività graduale è efficace nel precoce rientro a lavoro in sottogruppi di pazienti e se è efficace nel ridurre le paure legate al dolore	V. Gruppo di controllo (67): trattamento di fisioterapia tradizionale seguendo le linee guida olandesi VI. Gruppo di studio(67): graded activity	Fear avoidance belief questionnaire nelle attività fisiche e nel lavoro.	12m	Interazioni statisticamente significative sono state trovate per la disabilità, le convinzioni sull'evitamento delle attività quotidiane e del rientro al lavoro. Non è stata trovata alcuna indicazione che la riduzione delle paure legate al dolore nel gruppo di attività graduate abbia mediato risultati di ritorno al lavoro più favorevoli in questo gruppo.

<i>Streenstra 2006 (40)</i>	112 lavoratori randomizzati in gruppo di 'Usual care' e gruppo di Graded Activity'	Determinare l'efficacia dell'attività graduata come parte di un programma RTW multistadio	Usual Care: line guida olandesi sul mal di schiena. Graded Activity.	Esiti primari: •Ritorno duraturo al lavoro proprio o uguale. •N. tot di giorni in congedo per malattia a causa della lombalgia nel periodo di follow-up, Esiti secondari: •Funzionalità: Roland-Morris Disability-Questionnaire •Intensità del dolore: VAS	0 6m 12m	Attività graduale prolungata RTW. Tempo mediano fino a quando RTW era pari al numero totale di giorni in congedo per malattia ed era 139 (IQR = 69) giorni nel gruppo di attività classificate e 111 (IQR = 76) giorni nel gruppo di cure usuali (hazard ratio = 0,52, 95% Da CI 0,32 a 0,86). Un'interazione tra un precedente intervento sul posto di lavoro e un'attività graduale, insieme con un ritardo nell'inizio dell'intervento di attività graduata, ha spiegato la maggior parte del ritardo in RTW (hazard ratio = 0,86, 95% CI 0,40-1,84 senza intervento precedente e 0,39, 95 % CI da 0,19 a 0,81 con intervento precedente). L'attività graduale non ha migliorato il dolore o lo stato funzionale clinicamente in modo significativo.
<i>Roer 2008 (41)</i>	Protocol Group: 60 Guidelines Group: 54	Valutare l' efficacia di un programma di riabilitazione intensiva rispetto alle linee guida	Usual care: line guida olandesi. Programma di riabilitazione intensiva basato sui principi della Graded Activity	Primari: (1) il Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ); (2) PI-NRS, (3) effetto percepito globale (GPE); (4) Short Health e Lavoro (HLQ) Secondari: TSK; (2) Pain Coping Inventory; (3) Pain Self-Efficacy.	2-6 s dopo il congedo per malattia 12 s 26 s	L'analisi multilivello non ha mostrato differenze significative tra entrambi i gruppi di trattamento su qualsiasi misura di esito durante il periodo di follow-up completo, con un'eccezione. Dopo 26 settimane il gruppo di protocollo ha mostrato una maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto al gruppo di orientamento, ma questa differenza era assente dopo 52 settimane.

Leeuw 2008(42)	RCT multicentrico: 85 partecipanti suddivisi in 1.Graded exposure in vivo (EXP):42 2.Graded activity (GA):	Dimostrare che la Graded exposure è più efficace della Graded Activity.	Graded Activity. Graded Exposure.	I.Disabilità funzionale: Quebec Back Pain Disability Scale (versione olandese). II.Reclami specifici del paziente (PSC, 3 principali reclami individuali). III.Nocività percepita delle attività PHODA IV.Pain Catastrophizing Scale. V.livello di attività Giornaliera. VI.Mc Gill questionnaire pain	0 6s 13s 26s 52s.	Disabilità: Nessuna differenza significativa direttamente e 6 mesi dopo il trattamento, anche se la differenza di gruppo ha quasi raggiunto la significatività favorendo EXP. Nocività percepita delle attività: Il gruppo EXP aveva punteggi significativamente più bassi PHODA-SeV ($p < .001$) e PCS ($p < .01$) direttamente e 6 mesi dopo il trattamento rispetto al gruppo GA. Attività giornaliera e dolore: Nessuna differenza nè dopo il trattamento nè a 6 mesi dopo il trattamento. PSC: i pazienti che hanno completato il trattamento con EXP hanno riportato punteggi significativamente più bassi di PSC pre- trattamento rispetto ai pazienti che hanno completato il trattamento con GA ($B = 9.78$, $SE = 4.14$, $p = 0.02$) e non è stata trovata alcuna differenza tra le condizioni di trattamento direttamente e 6 mesi dopo il trattamento. Condizioni di Trattamento: Nessuna differenza significativa di gruppo è stata trovata tra le condizioni di trattamento nel numero di pazienti che hanno riportato cambiamenti clinicamente rilevanti nei principali disturbi, o in invalidità funzionale sebbene per quest'ultimo risultato la differenza di gruppo abbia quasi raggiunto un significato che favorisce l'EXP. Per nessuno dei risultati è stata rilevata un'interazione statisticamente significativa, la differenza tra i gruppi di trattamento non dipende dal livello di paura correlata al dolore.
-------------------	--	--	--	---	-------------------------------	---

<i>Woods 2008(43)</i>	Trial clinico randomizzato e controllato. 83 pz suddivisi in GivE:36 GA: 25 WLC: 22	Valutare l' efficacia di un intervento di attività espositiva rispetto all attività graduata.	GivE: trattamento espositivo. GA: graded activity WLC: lista d' attesa (gruppo di controllo)	Primari: • Pain Disability Index Secondari: • The Hospital Anxiety and Depression Scale • Mc Gill Pain Questionnaire • Pain Self-Efficacy Questionnaire • Tampa Scale for Kinesiophobia • Fear Avoidance Belief Questionnaire • Pain Catastrophising Scale Working Alliance Inventory	Pre-trattamento post-trattamento 4m	PDI: Non ha rivelato un effetto di trattamento statisticamente significativo al post-trattamento, Il gruppo GE ha riscontrato risultati statisticamente significativi su molte delle misure di outcome secondarie, incluso il SF-MPQ e il PSEQ ,HADS. I miglioramenti sono significativi su ogni misura, eccetto il PCS . Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra l'attività classificata e le condizioni di lista di attesa su qualsiasi misura. ANCOVA: Nessuna variazione ($p < .01$) si è verificata in nessuna delle variabili dipendenti tra post-trattamento e follow-up. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che i miglioramenti nei punteggi delle variabili I trattamenti differiscono in base alla credibilità dei partecipanti ($t = 2.364$, $df = 24$, $p = .027$, $g2 > .435$), con GivE considerato più credibile rispetto all'attività classificata. Tuttavia, poiché la credibilità del trattamento non è stata misurata all'inizio del trattamento, questa constatazione può semplicemente riflettere i risultati percepiti. Le persone che hanno completato GivE hanno avuto l'opportunità di ricavare i benefici del trattamento, e quindi erano più propensi a vedere il trattamento come credibile ed efficace.
<i>Monticone 2016(44)</i>	studio randomizzato e controllato. I pz sono stati divisi in Experimental Group: 75 Control group: 75	Valutare l'effetto di un programma di riabilitazione cognitivo comportamentale multidisciplinare sulla disabilità, la chinesiofobia, il catastrofismo, il dolore e la qualità della vita in paz con CLBP.	Experimental Group: programma multidisciplinare di esercizi orientati al compito integrato con terapia comportamentale cognitiva principalmente finalizzato alla gestione della kinesiofobia Control group: esercizi tradizionali	Oswestry Disability Index: Tampa Scale of Kinesiophobia Pain Catastrophising Scale NRS Global Perceived Effect Scale	0 post-treatment 12m 24m	La kinesiofobia, il catastrofismo, il dolore e la qualità della vita sono migliorate in misura significativamente maggiore nel gruppo sperimentale. I miglioramenti del gruppo sperimentale sono stati mantenuti ai follow-up.

Fersum 2013(46)	Trial clinic randomizzato e controllato. 121 pz randomizzati in: 1.CBT-CFT: 62 2.MT-EX:59	Studiare l'efficacia di un approccio comportamentale alla gestione combinato a terapia funzionale cognitiva basata sulla classificazione, rispetto alla terapia manuale tradizionale e all'esercizio fisico.	1 CBT-CFT: applicazione dei principi cognitivi insieme a quelli funzionali. MT-EX: terapia manuale e esercizio di controllo motorio.	Primari: ODI per la funzionalità PINRS per il dolore Secondari: • Hopkins Symptoms Checklist ansia e depressione • FABQR per credenze e paure • TROMi. • questionario di soddisfazione del paziente • n. di giorni persi al lavoro. • Domande riguardanti i trattamenti successivi tra il periodo di intervento di 3 mesi e il follow-up a lungo termine .	0 3m 12m	Il gruppo di terapia funzionale cognitiva basato sulla classificazione mostra risultati significativamente superiori alla terapia manuale e al gruppo di esercizi, sia statisticamente ($p < 0,001$) che clinicamente. Per Oswestry Disability Index, il gruppo di terapia funzionale cognitiva basato sulla classificazione è migliorato di 13,7 punti e la terapia manuale e il gruppo di esercizi per 5,5 punti. Per l'intensità del dolore, la terapia funzionale cognitiva basata sulla classificazione è migliorata di 3,2 punti e la terapia manuale e il gruppo di esercizi di 1,5 punti.
Moseley 2003 (45)	Trial clinico randomizzato.	Valutare la combinazione tra l' esercizio di controllo motorio e l' educazione e se quest' ultima è più efficace in gruppo o in sedute individualizzate	IE:21 pz sottoposti a quattro sessioni di formazione di 1 ora sulla fisiologia del dolore GE: 20 pazienti sottoposti a una singola sessione educativa di 4 ore in un unico gruppo.	Disabilità:RMDQ Dolore: NRS	0 6m 12m	Entrambi i gruppi hanno ridotto il dolore (vas) e la disabilità (Roland Morris Disability Questionnaire). IE ha mostrato diminuzioni maggiori, che sono state mantenute a 12 mesi ($P < 0,05$ per tutti). L'approccio combinato di controllo motorio e educazione è efficace. Sebbene l'educazione di gruppo abbia un effetto minore, può essere più efficiente in termini di costi.

Fairbank (48)	Trial clinico randomizzato e controllato multicentrico. 176 partecipanti sono stati assegnati alla chirurgia e 173 alla riabilitazione.	Valutare l'efficacia clinica della stabilizzazione chirurgica (fusione spinale) rispetto alla riabilitazione intensiva per i pazienti con lombalgia cronica.	Gruppo chirurgico Gruppo di riabilitazione	Primari: Funzionalità e Disabilità ODI. Walking Test secondari: •salute generale: The short form 36 general health questionnaire (SF-36) psicologia: •metodo di valutazione del rischio e di sofferenza (DRAM) per ansia e depressione.	0 24m	L'indice medio di disabilità di Oswestry è cambiato favorevolmente da 46.5 (DS 14.6) a 34.0 (SD 21.1) nel gruppo operatorio e da 44.8 (SD14.8) a 36.1 (SD 20.6) nel gruppo di riabilitazione. La differenza media stimata tra i gruppi era - 4,1 (intervallo di confidenza al 95% - da 8,1 a - 0,1, P = 0,045) a favore della chirurgia. Nessuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento è stata osservata in una qualsiasi delle altre misure di outcome.
Furunes 2005(47)	Trial clinico randomizzato con follow-up a 8 anni	Valutare l'efficacia della sostituzione chirurgica del disco nel lungo termine rispetto all'approccio riabilitativo multidisciplinare.	Gruppo chirurgico: sostituzione del disco lombare intervertebrale degenerativo con un disco artificiale (ProDisc II, Synthes Spine). Gruppo riabilitativo: approccio cognitivo e un esercizio fisico supervisionato.	Esiti Primari: Disabilità (Oswestry Disability Index, ODI). Esiti secondari: Dolore (VAS), qualità della vita (EuroQol, EQ-5D), stress emotivo (Hopkins Symptom Check List, HSCL-25), stato professionale, soddisfazione del paziente, uso di farmaci, complicazioni e chirurgia posteriore aggiuntiva	0 8a	Il miglioramento medio dell'ODI è stato di 20,0 punti (IC 95% 16,4-23,6, p≤0,0001) nel gruppo operatorio e 14,4 punti (IC 95% 10,7-18,1, p≤0,0001) nel gruppo di riabilitazione. La differenza media tra i gruppi al follow-up a 8 anni era di 6,1 punti (IC 95% 1,2-11,0, p = 0,02). La differenza media a favore della chirurgia sugli esiti secondari era di 9,9 punti su VAS (95% CI 0,6-19,2, p = 0,04) e 0,16 punti su 6 HSCL-25 (IC 95% 0,01-0,32, p = 0,04). 18 pazienti (24%) nel gruppo operatorio e quattro pazienti (6%) nel gruppo di riabilitazione hanno riportato un recupero completo (p = 0,002). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nell'EQ-5D, lo stato professionale, la soddisfazione per l'assistenza o l'uso di droghe. Nell'analisi per protocollo, la differenza media tra i gruppi era di 8.1 punti ODI (95% CI 2.3-13.9, p = 0.01) a favore della chirurgia. Di 61 pazienti (70%) nel gruppo di chirurgia e 26 su 52 pazienti (50%) nel gruppo di riabilitazione hanno avuto un miglioramento clinicamente importante (15 punti ODI o più) rispetto al basale (p = 0,03). La proporzione di pazienti con un deterioramento clinicamente importante non erano significativamente differenti tra i gruppi.

						21 pazienti (24%) randomizzati alla riabilitazione avevano attraversato e sottoposti a chirurgia posteriore dall'inclusione. 12 pazienti (14%) randomizzati alla chirurgia hanno subito un intervento chirurgico posteriore supplementare. Presenza di un effetto avverso grave.
--	--	--	--	--	--	---

3.7 COMMENTO ALL' ANALISI DEI RISULTATI

Confrontando i vari risultati relativi a '*Graded Activity*' se ne deduce che l'attività graduata non è più efficace dei precedenti interventi come gli esercizi di controllo motorio per quanto riguarda dolore e funzionalità, in particolare nello studio di *Smeets* in cui vengono messi a confronto *Active Physical Treatment*, *Graded Activity* e il Trattamento Combinato si conclude che i trattamenti singoli sono almeno ugualmente efficaci al Trattamento Combinato al follow-up di un anno.(34)

In accordo con i risultati di *Smeets* anche gli studi di *Macedo* e di *Maghalaes* riportano che non vi è alcuna differenza tra le 2 terapie di esercizio per i pazienti con lombalgia non specifica cronica (38)(39).

Anche lo studio di *Van der Roer* del 2008 (41) ha confrontato l'effetto dell'attività graduata rispetto alle linee guida in termini di intensità del dolore, disabilità, effetto globale percepito, assenteismo del lavoro, paura del movimento / (ri) infortunio, strategie di coping del dolore e credenze di auto-efficacia, e allo stesso modo, non sono state osservate differenze tra i gruppi dopo sei settimane.(41)

Lo studio di *Steenstra*(40) e gli studi di *Staal* del 2004, 2005, 2008, (35)(36)(37) vogliono dimostrare se l'attività graduata può essere efficace come parte di un programma multistage di gestione del mal di schiena e velocizzare il rientro all'attività lavorativa. Nessuno dei risultati nello studio di *Steenstra* si dimostra a favore dell'attività graduale né per quanto riguarda dolore e disabilità, né nel ritorno a lavoro che risulta anzi essere stato ritardato probabilmente per un Bias dello studio (ritardo nel processo di rinvio).(40)

Al contrario gli studi di *Staal*, sebbene non abbiano riscontrato effetti statisticamente significativi per dolore e stato funzionale in accordo con gli altri studi, hanno riscontrato che l'attività graduale per la lombalgia in ambito occupazionale ha avuto un effetto benefico sull'assenza dal lavoro. Questo risultato corrisponde al principio generale dell'intervento di attività graduale, che si concentra principalmente sul miglioramento del funzionamento e del ritorno al lavoro e non sul sollievo dal dolore. Il sollievo dal dolore non viene considerato quindi come un prerequisito per il ritorno al lavoro.(35)

Staal analizza i risultati anche nel follow- up a 12 mesi nei quali si evidenzia una riduzione del numero totale di giorni di congedo per malattia a causa di LBP piuttosto consistente nel

gruppo *Graded Activity* rispetto al gruppo *Usual Care*, tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa.(36)

Lo studio esplorativo di *Staal* del 2008 (37) vuole rispondere alla domanda "cosa funziona per chi" sono infatti stati analizzati i risultati del trial clinico del 2004 (35) divisi in sottogruppi per capire in quale dei sottogruppi la *Graded Activity* ha avuto più efficacia dal punto di vista clinico, è infatti immaginabile che i lavoratori gravemente disabili hanno più problemi a fronteggiare il loro mal di schiena e quindi rispondono in modo meno positivo al trattamento di attività graduale rispetto ad altri lavoratori. Questi risultati suggeriscono che la riduzione delle paure legate al dolore può portare a un precoce ritorno al lavoro.

Il passo successivo della Revisione è quindi stato quello di analizzare se la '*Graded Exposure*' potesse essere una strategia efficace per quando riguarda dolore e funzionalità.

lo studio di *Leeuw* del 2008 (42) non è riuscito a dimostrare che la *Graded Exposure* sia più efficace della *Graded Activity* per i pazienti con dolore lombare cronico che riportano almeno una moderata paura del movimento. Nonostante la sua superiore capacità nel diminuire la pericolosità percepita durante le attività e il dolore catastrofico, la *Graded Exposure* è ugualmente efficace alla *Graded Activity* nel migliorare la disabilità funzionale e le principali lamentele direttamente e 6 mesi dopo il trattamento. Entrambi i trattamenti sono stati ugualmente efficaci nel ridurre l'intensità del dolore e aumentare i livelli di attività giornalieri.

Questo studio presenta però dei limiti in quanto in primis non è stato incluso il numero di pazienti richiesti, 85 anziché 110, In secondo luogo, può essere che entrambe i gruppi condividano alcuni preziosi componenti di trattamento: i pazienti in *Graded Activity* erano anche esposti a varie attività comprese quelle che suscitano paura, sebbene in modo meno sistematico; i fisioterapisti hanno comunicato ai pazienti che le attività da compiere erano sicure e consentite, ciò potrebbe aver portato a modifiche delle credenze relative al dolore dei pazienti; siccome i terapeuti sono stati formati sia per l'attività graduata che per l'esposizione graduata, il loro atteggiamento nei confronti delle attività potrebbe essere cambiato di conseguenza riferendo essi stessi meno preoccupazioni sulle possibili restrizioni di attività per i loro pazienti; infine il gruppo di attività graduata è stato sottoposto a più sedute di trattamento con fisioterapisti che già da anni erano esperti in questo trattamento piuttosto che nell' esposizione graduata. (42)

Nello studio di Woods (43) i risultati forniscono un supporto sostanziale per l'efficacia di 'Graded exposure in vivo' (GivE) rispetto al gruppo senza trattamento e al gruppo di attività graduale (GA). Nello specifico, è stato osservato che le persone che ricevevano GivE hanno mostrato miglioramenti più significativi su sei delle otto misure rispetto al gruppo controllo, alla lista di attesa e quattro su otto delle misure rispetto ai partecipanti all'attività graduata. C'è stata anche una tendenza per GivE a ottenere maggiori miglioramenti rispetto ai partecipanti all'attività graduata su PC e PDI. Le analisi ITT forniscono una dimostrazione di efficacia più conservativa, dimostrando che, rispetto alle condizioni di controllo, GivE ha portato a miglioramenti significativi sulla kinesiofobia e su molte altre misure (ad es. FABQ, HADS, SF-MPQ).

È da notare che i partecipanti alla condizione GivE non hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi sulla misura di esito primaria, il PDI, ridotto negli altri. Ci sono diverse potenziali ragioni per questo, la mancanza di potere statistico a causa della dimensione del campione relativamente piccola e la probabilità che livelli di attività più elevati indicati da programmi di attività graduata influiscono anche sulla disabilità percepita. Il risultato statisticamente migliore per quanto riguarda gli *outcome* riferibili alla paura si evince dal gruppo di *Graded Exposure*, in quanto il paziente si sente a suo agio se è seguito dal fisioterapista nel riadattare le credenze riguardo alla paura di eseguire determinate attività. Con l'abbattimento di credenze negative il paziente migliora la sua capacità di prevedere il dolore, diminuisce l'ansia, l'evitamento di attività temute e il catastrofismo. Si evidenzia inoltre un miglioramento nella funzionalità, nell'auto-efficacia e nell'umore generale.(43)

Un altro studio correlato al *Pain Management* è lo studio di Monticone(44) che pone a confronto il gruppo di controllo (esercizi di controllo motorio e terapia manuale) con il gruppo *task-based*, nel quale viene costruito un programma riabilitativo di esercizi personalizzati sul singolo paziente secondo un'attività graduale e funzionale adottando i principi delle neuroscienze del dolore per eliminare le false credenze del paziente sulle attività evitate o ritenute dannose. I risultati di questo trial randomizzato mostrano un miglioramento statisticamente significativo nei soggetti appartenenti al gruppo di studio (programma multidisciplinare di esercizi orientati e mirati a gestire la kinesiofobia) rispetto al programma di esercizi di durata simile, negli *outcome* riguardanti la disabilità, le

convinzioni errate, il catastrofismo e il dolore, e migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da CLBP. I risultati positivi si sono mantenuti anche al follow-up a 2 anni dopo la fine dell'intervento. Inoltre, l'adozione di una *Cognitive Behavioral Therapy* finalizzata principalmente ad affrontare le convinzioni di evitamento si è dimostrata una strategia di successo, sostegno e incoraggiamento al gruppo. Spiegando ai pazienti come modificare i timori errati e incoraggiandoli ad adottare comportamenti appropriati, i soggetti hanno acquisito consapevolezza e hanno preso confidenza con le loro attività abituali dopo aver riadattato le loro convinzioni circa la possibilità di eseguirle nonostante il dolore, e questo ha migliorato il loro atteggiamento positivo verso gli esercizi e l'aumento delle prestazioni fisiche.

Questo studio ha alcuni limiti: Prima di tutto sono stati studiati solo gli *outcome self-report*, In secondo luogo ci sono differenze di tempo tra i gruppi di trattamento a causa dell'intervento psicologico, in terzo luogo, le aspettative di trattamento non sono state affrontate, e questo fattore di confusione è stato solo parzialmente limitato dicendo ai pazienti, durante l'iscrizione, che l'efficacia di entrambi i trattamenti non era ancora stata stabilita e che entrambi gli approcci potevano contribuire a migliorare il loro dolore. Infine non sono stati studiati i disturbi dell'umore come ansia e depressione. I risultati suggeriscono che una riabilitazione multidisciplinare di esercizi orientati ai compiti di gruppo finalizzati alla gestione della kinesiofobia è utile per migliorare la disabilità, cambiare le convinzioni sulla paura del movimento, il catastrofismo, il dolore e la qualità della vita dei soggetti con CLBP. I risultati si sono mantenuti per almeno 2 anni dopo la fine dell'intervento.(44)

I risultati dello studio di Monticone (44) sono in accordo con lo studio di *Fersum* (46) che pone a confronto il gruppo di terapia manuale ed esercizi (MT-EX) con il gruppo esposto a *Cognitive Functional Therapy* associato a trattamenti cognitivi(CB-CFT), quest ultimo ha evidenziato esiti superiori rispetto al gruppo MT-EX in tutti i domini misurati al post-intervento e al follow-up a 12 mesi. Entrambi i gruppi sono migliorati nei follow-up a breve e lungo termine; tuttavia, il gruppo CB-CFT ha evidenziato risultati migliori sulla base di cambiamenti clinicamente significativi (variazione di 10 punti in ODI e $>$ 1.5 su PINRS). Sebbene i tassi di soddisfazione fossero alti in entrambi i gruppi, le probabilità di essere

completamente soddisfatti erano oltre tre volte superiori nel gruppo CB-CFT a 3 mesi e cinque volte più alto a 12 mesi.(46)

Il presente studio indirizza il paziente a cambiare i comportamenti di movimento maladattivi specifici grazie anche all'utilizzo di strategie cognitive per cui i benefici derivanti dal targeting di specifici movimenti di allenamento non possono essere isolati dagli altri aspetti dell'intervento. I comportamenti che sono stati presi di mira sono stati ordinati in base ai movimenti o alle posture che i pazienti hanno riferito di aver più temuto, evitato o che li ha provocati. Questi movimenti identificati erano gli obiettivi per l'aspetto di riqualificazione del movimento dell'intervento individualizzato al paziente e sono stati integrati agli obiettivi soggettivi.(46)

Moseley nel 2003 (45) aveva già evidenziato che l'intervento basato su un approccio di allenamento motorio mirato alla cognizione combinato con l'educazione alla fisiologia del dolore è efficace nel ridurre il dolore e la disabilità associati al LBP cronico. Ciò è evidenziato dagli effetti del trattamento osservati in entrambi i gruppi rispetto al periodo di "trattamento abituale in corso" pre-trattamento. Al contrario, i risultati non supportano la seconda ipotesi secondo cui l'educazione di fisiologia di gruppo è più economica e altrettanto efficace dell'istruzione di fisiologia individualizzata. Ciò è evidenziato dalla differenza tra i gruppi nella riduzione del dolore e della disabilità e l'effetto del trattamento impartito dall'educazione individualizzata. Pertanto, anche se la combinazione di allenamento per il controllo motorio con l'educazione della fisiologia del dolore in gruppo è meno costosa delle sessioni *one-to-one*, essa conferisce anche un effetto minore.(45)

La presente Revisione prende in considerazione anche due studi che confrontano la chirurgia con l'approccio multidisciplinare riabilitativo. (48)(47).

Nello studio di *Furunes* (47) con *follow-up* a 8 anni (studio cross-over) non sono state rilevate differenze sistematiche nei risultati nel lungo termine tra il gruppo di pazienti che dopo il trattamento riabilitativo sono passati alla chirurgia rispetto a quelli che non l'hanno fatto. Inoltre i risultati del gruppo sottoposto nuovamente a chirurgia sono inferiori rispetto ai non rioperati.

Sulla base delle prove disponibili, incluso questo studio, i risultati a lungo termine della sostituzione del disco sembrano essere accettabili e in linea con i risultati a breve termine. D'altro canto, sono accettabili anche i risultati a lungo termine della riabilitazione multidisciplinare. Considerando il rischio di complicanze chirurgiche e il numero significativo di pazienti che ottengono un miglioramento clinicamente importante dopo la riabilitazione, la prima scelta del trattamento dovrebbe essere la riabilitazione multidisciplinare. (47)

L'altro studio preso in considerazione è quello di *Fairbank* (48) il quale propone i seguenti risultati: I pazienti con lombalgia che sono considerati dai chirurghi candidati alla fusione spinale possono ottenere benefici simili da un programma di riabilitazione intensiva come fanno con la chirurgia. Entrambi i gruppi sono migliorati nel tempo, ma questo effetto può riflettere una risoluzione naturale della lombalgia cronica. I punteggi della ODI sono migliorati significativamente di più nei pazienti assegnati alla chirurgia rispetto a quelli assegnati alla riabilitazione. Sebbene questa differenza superi solo i 4 punti specificati nel calcolo della dimensione del campione, clinicamente questa differenza è piccola considerando i rischi potenziali e i costi aggiuntivi della chirurgia. (48)

4. DISCUSSIONE

La Revisione intende indagare le strategie di esercizi delle quali può servirsi il fisioterapista per tentare di modificare i meccanismi centrali alterati in pazienti con Non-specific Chronic Low Back Pain e Sensibilizzazione centrale.

La prima tipologia di intervento presa in esame è stata l'Attività Graduata: come già precedentemente analizzato, i risultati relativi a questi confronti hanno riportato miglioramenti per quanto riguarda dolore e funzionalità ma in modo non statisticamente significativo rispetto ai trattamenti tradizionali (34)(35)(36)(37).

Giessen in una Revisione del 2012 afferma che non esistono prove sufficienti o insufficienti per un effetto positivo della *Graded Activity* su dolore, disabilità e ritorno al ritmo di lavoro. Questi risultati sono simili a quelli delle linee guida cliniche che raccomandano che nessun tipo di trattamento fisioterapico è superiore a un'altro. (38)

Nonostante ciò, siccome il *Low back Pain* non specifico non è solo un problema fisico, ma può essere influenzato dalle convinzioni del paziente, dal disagio psicologico e dal comportamento della malattia, se uno o più di questi fattori sono presenti in un paziente, si può raccomandare di utilizzare la *Graded Activity*. (23)

I risultati per quanto riguarda il *return to work* nella revisione sono discordanti, lo studio di Steenstra (40) non dimostra efficacia della *Graded Activity* nel ritorno al lavoro mentre gli studi di Staal del 2004 e del 2005 (35)(36) dimostrano che l'intervento di *Graded Activity* è efficace nel ridurre i giorni di malattia nei 50 giorni successivi alla randomizzazione ed è in accordo anche con la revisione di Lindstrom(49).

Altri studi nella Revisione confrontano la *Graded Activity* con la *Graded Exposure* per dimostrare che quest'ultima è più efficace nel ridurre dolore, kinesiophobia, paura del rientro all'attività lavorativa e alle attività di vita quotidiana.

Lo studio di Leeuw(42) non mostra risultati significativi in nessuno degli *outcome*, ciò è in accordo con la revisione di Macedo (25) in cui non vengono riscontrati risultati significativamente a favore dell'una o dell'altra terapia, nonostante ciò lo stesso studio afferma di aver preso in considerazione un campione troppo piccolo e che gli studi inclusi non sono di qualità eccellente.

Lo studio di Woods(43) invece evidenzia risultati molto favorevoli e significativi su tutti gli *outcome* a favore del trattamento espositivo; a supporto di quest' ultimo, la revisione di Villaneuva (26) mostra chiaramente che l' esposizione graduata è un' opzione a breve termine migliore rispetto alla *Graded Activity* per quanto riguarda la disabilità, il dolore e il catastrofismo. Tuttavia, questi risultati sono basati su due RCTs (un RCT di qualità accettabile e un RCT di buona qualità) con un intervallo di confidenza ampio, dunque questi risultati devono essere considerati con cautela.(26) Una possibile spiegazione di ciò è che la *Graded Exposure* è focalizzata sulle attività più temute dal paziente al fine di ridurre il catastrofismo legato alle false credenze riguardo ai movimenti da evitare. Il trattamento con *Graded Exposure* sembra quindi offrire un'alternativa terapeutica supportata empiricamente che allevia la sofferenza correlata al dolore e può anche portare a un aumento della funzionalità. (26)

Lo studio di Monticone(44) preso in esame, inserisce l'attività espositiva in un programma di esercizi *task-oriented* combinati all'approccio cognitivo. I risultati sono positivi e statisticamente significativi per quanto riguarda la kinesiofobia, il catastrofismo, il dolore e la qualità della vita, come in precedenza evidenziato dallo studio di Brox *et al.* del 2008 (50) l'approccio multidisciplinare basato sull' esercizio individualizzato e mirato alla cognizione accompagnato dall' educazione sui principi del dolore sembra essere più efficace di qualunque altro intervento riabilitativo.

Lo studio di Moseley (45) già nel 2003 aveva dimostrato significatività per l' intervento riabilitativo combinato fra esercizi di controllo motorio cognitivi, individualizzati e l' educazione di gruppo. Dieci anni dopo Fersum(46) applica nel trial clinico preso in esame, l'intervento multidimensionale *Classification-Based Cognitive Functional Therapy*, con l'obiettivo di dimostrare che l'approccio comportamentale corpo-mente centrato sul paziente è più efficace della fisioterapia tradizionale.

I risultati sono statisticamente significativi, si ipotizza che l' approccio comportamentale abbia influito positivamente sui fattori cognitivi riguardanti la sensibilità al dolore, la riduzione della disabilità, lo sviluppo di convinzioni positive, la riduzione della paura, una maggiore consapevolezza, una maggiore comprensione e controllo del dolore, il coping positivo, una maggiore autoefficacia, la sicurezza e l'umore positivo. Il presente studio indirizza il paziente a cambiare i comportamenti di movimento maladattivi specifici grazie anche all'utilizzo di strategie cognitive per cui i benefici derivanti dal targeting di specifici

movimenti di allenamento non possono essere isolati dagli altri aspetti dell'intervento come in precedenza dimostrato dallo studio di O'Sullivan nel 2005.(13)

Gli studi di *Furunes*(47) e di *Fairbank*(48) confrontano la chirurgia con l'approccio fisioterapico multidisciplinare.

Entrambi gli studi identificano un miglioramento medio dell'*Oswestry Disability Index* di più nei pazienti assegnati alla chirurgia rispetto a quelli assegnati alla riabilitazione. Questa differenza è però clinicamente piccola considerando i rischi potenziali e i costi aggiuntivi della chirurgia (48) .

Rispetto a studi passati che confrontano la fisioterapia di routine con la chirurgia e che non riportano differenze tra i gruppi, i recenti studi confrontano la riabilitazione multidisciplinare come differente rispetto alla fisioterapia come affermato dagli studi di *Brox* del 2010 e del 2013 (51)(52). L'evidenza è da moderata a forte che la riabilitazione multidisciplinare includendo programmi di esercizi generali di rinforzo muscolare, flessibilità e allenamento cardiovascolare insieme ad un approccio cognitivo-comportamentale migliora la funzione, riduce il dolore e la perdita di lavoro nei pazienti con lombalgia cronica rispetto alle cure usuali o al trattamento non multidisciplinare.

4.1 LIMITI DELLA REVISIONE

Uno dei principali limiti dell'attuale revisione è di aver preso in considerazione studi in un lasso temporale di 15- 20 anni, nel confronto dei vari studi alcuni dei programmi riabilitativi si ispirano a concetti che sono antecedenti al protocollo del 2014 dal quale è stata presa l'ispirazione per la seguente revisione per cui risulta difficile confrontare metodi non del tutto strutturati e uguali.

I trattamenti prettamente legati all'aspetto psicologico sono stati esclusi, nonostante le neuroscienze portino a integrare notevolmente i concetti psicologici con quelli riabilitativi. L'obiettivo è stato quello di confrontare dal punto di vista più pratico e più riabilitativo come effettivamente il fisioterapista può integrare gli aspetti neuroscientifici ed educativi in un programma riabilitativo, ma l'aspetto cognitivo-comportamentale non può effettivamente essere svincolato da un approccio anche psicologico quindi nelle successive revisioni si ritiene più efficace considerare anche i trattamenti combinati.

5. CONCLUSIONI

Il confronto fra *Graded Activity*, *Graded Exposure*, *Cognitive Functional Therapy* sembra portare alla conclusione che i trattamenti combinati e personalizzati sulle caratteristiche del paziente sembrano essere più efficaci dell'applicazione dei singoli trattamenti.

La combinazione tra l'educazione e i training cognitivi per indirizzare comportamenti di movimento maladattivi specifici combinato al targeting di specifici movimenti, l'uso di feedback visivi come gli specchi e l'enfasi dei fisioterapisti nel distruggere le false credenze relative alla paura del movimento nei pazienti sembrano essere i trattamenti più efficaci nella riduzione di dolore e disabilità, nell'aumento della funzionalità, nel rientro alle attività di vita quotidiane e nella qualità della vita, e nello sviluppo di strategie per aumentare la regolare attività fisica.

5.1 KEY POINT

- L'approccio '*Graded Activity*' sembra non essere più efficace di altri approcci nel ridurre disabilità e dolore e ci sono risultati discordanti sul precoce rientro a lavoro.
- Studi relativi alla '*Graded Exposure*' hanno risultati discordanti, alcuni sembrano non ottenere risultati significativi rispetto alle altre terapie, mentre altri studi pongono l'attenzione sulla riduzione di catastrofismo e sembrano essere più efficaci nel pain management rispetto alla fisioterapia tradizionale e alla *Graded Activity*.
- La *Cognitive Functional Therapy* basata su un approccio *task-oriented* sembra essere efficace nella riduzione del dolore nell'aumento delle capacità funzionali e nella qualità della vita ma non può essere considerata senza un approccio cognitivo comportamentale, un'educazione del paziente verso i meccanismi del dolore e un approccio espositivo.
- I trattamenti riabilitativi multidisciplinari che prendono in considerazione i principi delle neuroscienze sono efficaci tanto quanto la chirurgia nel breve e nel lungo termine e sono privi di effetti avversi al trattamento.
- Le neuroscienze si avvicinano sempre di più al trattamento personalizzato in base alle caratteristiche del paziente e sembrano essere più efficaci rispetto ai trattamenti tradizionali, ma ancora molta ricerca deve essere attuata in questo campo.

6.0 BIBLIOGRAFIA

1. Violante FS, Mattioli S, Bonfiglioli R. Low-back pain. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:397–410.
2. Salvioli S, Cartabellotta N. Linee guida per la valutazione e il trattamento di lombalgia e sciatalgia. 2017.
3. Delitto A, George SZ, Van Dillen L, Whitman JM, Sowa G, Shekelle P, et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012 Apr;42(4):A1-57.
4. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12(4):E35-70.
5. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333-46.
6. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet (London, England)*. 2018 Jun;391(10137):2356–67.
7. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (leg) pain. *Man Ther*. 2012 Aug 1;17(4):345–51.
8. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(12):1671–83.
9. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):229–37.
10. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, Mylius V, Fayt C, Oostendorp R. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain*. 2013 Jul;29(7):625–38.
11. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Dec;92(12):2041–56.
12. Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, van Ittersum M, Meeus M. How to explain central sensitization to patients with “unexplained” chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*. 2011 Oct;16(5):413–8.
13. O’Sullivan P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Man Ther*. 2005 Nov;10(4):242–55.
14. Nijs J, Lluch Girbes E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther*. 2015

Feb;20(1):216–20.

15. Nijs J, Meeus M, Barbara C, Roussel N, Dolphens M, Van Oosterwijck J, et al. A Modern Neuroscience Approach to Chronic Spinal Pain: Combining Pain Neuroscience Education With Cognition-Targeted Motor Control Training. Vol. 94, Physical therapy. 2014.
16. Sahrmann SA. Does Postural Assessment Contribute to Patient Care? J Orthop Sport Phys Ther. 2002 Aug 1;32(8):376–9.
17. Comerford MJ, Mottram SL. Functional stability re-training: principles and strategies for managing mechanical dysfunction. Man Ther. 2001 Feb;6(1):3–14.
18. Richardson CA, Jull GA. Muscle control-pain control. What exercises would you prescribe? Man Ther. 1995 Nov;1(1):2–10.
19. Malfliet A, Kregel J, Meeus M, Cagnie B, Roussel N, Dolphens M, et al. Applying contemporary neuroscience in exercise interventions for chronic spinal pain: treatment protocol. Brazilian J Phys Ther. 2017 Sep;21(5):378–87.
20. Savaki HE, Raos V. Action perception and motor imagery: Mental practice of action. Prog Neurobiol. 2019 Apr;175:107–25.
21. Vrana A, Hotz-Boendermaker S, Stampfli P, Hanggi J, Seifritz E, Humphreys BK, et al. Differential Neural Processing during Motor Imagery of Daily Activities in Chronic Low Back Pain Patients. PLoS One. 2015;10(11):e0142391.
22. Daffada PJ, Walsh N, McCabe CS, Palmer S. The impact of cortical remapping interventions on pain and disability in chronic low back pain: a systematic review. Physiotherapy. 2015 Mar;101(1):25–33.
23. van der Giessen RN, Speksnijder CM, Helders PJM. The effectiveness of graded activity in patients with non-specific low-back pain: a systematic review. Disabil Rehabil. 2012;34(13):1070–6.
24. Leeuw M, Goossens M, van Breukelen GJP, Boersma K, Vlaeyen JWS. Measuring Perceived Harmfulness of Physical Activities in Patients With Chronic Low Back Pain: the Photograph Series of Daily Activities-Short Electronic Version. J pain. 2007;8(11):840-849.
25. Macedo LG, Smeets RJE, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Graded activity and graded exposure for persistent nonspecific low back pain: a systematic review. Phys Ther. 2010 Jun;90(6):860–79.
26. Lopez-de-Uralde-Villanueva I, Munoz-Garcia D, Gil-Martinez A, Pardo-Montero J, Munoz-Plata R, Angulo-Diaz-Parreno S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effectiveness of Graded Activity and Graded Exposure for Chronic Nonspecific Low Back Pain. Pain Med. 2016 Jan;17(1):172–88.
27. Magalhaes MO, Comachio J, Ferreira PH, Pappas E, Marques AP, Magalhães MO, et al. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic

- nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Brazilian J Phys Ther.* 2018 Jan;22(1 CC-Back and Neck):82-91.
28. Vowles KE, McNeil DW, Gross RT, McDaniel ML, Mouse A, Bates M, et al. Effects of pain acceptance and pain control strategies on physical impairment in individuals with chronic low back pain. *Behav Ther.* 2007 Dec;38(4):412–25.
 29. Spinhoven P, Ter Kuile M, Kole-Snijders AMJ, Hutten Mansfeld M, Den Ouden D-J, Vlaeyen JWS. Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain. *Eur J Pain.* 2004 Jun;8(3):211–9.
 30. Henchoz Y, de Goumoëns P, So AK, Paillex R. Functional multidisciplinary rehabilitation versus outpatient physiotherapy for non specific low back pain: randomized controlled trial. *Swiss Med Wkly Off J Swiss Soc Infect Dis Swiss Soc Intern Med Swiss Soc Pneumol.* 2010;140.
 31. Magnussen L, Rognsvåg T, Tveito TH, Eriksen HR. Effect of a brief cognitive training programme in patients with long-lasting back pain evaluated as unfit for surgery. *J Health Psychol.* 2005;10(2):233–43.
 32. Brox JI, Nygaard ØP, Holm I, Keller A, Ingebrigtsen T, Reikerås O. Four-year follow-up of surgical versus non-surgical therapy for chronic low back pain. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1643–8.
 33. Tavafian SS, Jamshidi AR, Mohammad K. Treatment of chronic low back pain: a randomized clinical trial comparing multidisciplinary group-based rehabilitation program and oral drug treatment with oral drug treatment alone. *Clin J Pain.* 2011;27(9):811–8.
 34. JA SRVJHAKA van der HGK, Smeets RJEM, Vlaeyen JWS, Hidding A, Kester ADM, van der Heijden GJMG, et al. Chronic low back pain: physical training, graded activity with problem solving training, or both? The one-year post-treatment results of a randomized controlled trial. *Pain* 2008 Feb;134(3)263-276. 2008 Feb;134(3):263–76.
 35. W SJHHTJSTKA van M, Staal JB, Hlobil H, Twisk JW, Smid T, Köke AJ, et al. Graded activity for low back pain in occupational health care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(2 CC-Back and Neck CC-SR-BEHAVMED CC-Complementary Medicine CC-Work CC-SR-REHAB CC-Pain, Palliative and Supportive Care):77-84.
 36. Hlobil H, Staal JB, Twisk J, Köke A, Ariëns G, Smid T, et al. The effects of a graded activity intervention for low back pain in occupational health on sick leave, functional status and pain: 12-month results of a randomized controlled trial. *J Occup Rehabil.* 2005;15(4 CC-Back and Neck CC-Effective Practice and Organisation of Care CC-Work):569-580.
 37. Staal JB, Hlobil H, Köke AJ, Twisk JW, Smid T, van Mechelen W, et al. Graded activity for workers with low back pain: who benefits most and how does it work? *Arthritis Rheum.* 2008;59(5 CC-Back and Neck CC-SR-BEHAVMED CC-Pain, Palliative and Supportive Care):642-649.

38. Macedo LG, Latimer J, Maher CG, Hodges PW, McAuley JH, Nicholas MK, et al. Effect of motor control exercises versus graded activity in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2012;92(3):1-15.
39. Magalhães MO, Muzi LH, Comachio J, Burke TN, Renovato França FJ, Vidal Ramos LA, et al. The short-term effects of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Man Ther* 2015 Aug;20(4):603-609. 2015 Aug;20(4):603–9.
40. W SIAJBP de VHKD van M, Steenstra IA, Anema JR, Bongers PM, de Vet HC, Knol DL, et al. The effectiveness of graded activity for low back pain in occupational healthcare. *Occup Environ Med*. 2006;63(11 CC-Back and Neck CC-SR-REHAB CC-Pain, Palliative and Supportive Care):718-725.
41. van der Roer N, van Tulder M, Barendse J, Knol D, van Mechelen W, de Vet H, et al. Intensive group training protocol versus guideline physiotherapy for patients with chronic low back pain: a randomised controlled trial. *Eur spine J*. 2008;17(9 CC-Back and Neck CC-Effective Practice and Organisation of Care CC-Pain, Palliative and Supportive Care):1193-1200.
42. Leeuw M, Goossens MEJB, van Breukelen GJP, de Jong JR, Heuts PHTG, Smeets RJEM, et al. Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2008 Aug 15;138(1):192-207. 2008 Aug;138(1):192–207.
43. GJ WMA, Woods MP, Asmundson GJG, GJ WMA. Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. *Pain* 2008 Jun 15;136(3):271-280. 2008 Jun;136(3):271–80.
44. Monticone M, Ambrosini E, Rocca B, Cazzaniga D, Liquori V, Foti C, et al. Group-based task-oriented exercises aimed at managing kinesiophobia improved disability in chronic low back pain. *Eur J Pain* 2016 Apr;20(4):541-551. 2016;20(4):541–51.
45. Moseley GL. Joining forces - Combining cognition-targeted motor control training with group or individual pain physiology education: a successful treatment for chronic low back pain. *J Man Manip Ther*. 2003;11(2 CC-HS-HANDSRCH CC-SR-REHAB CC-Pain, Palliative and Supportive Care):88-94.
46. Vibe Fersum K, O’Sullivan P, Skouen JS, Smith A, Kvale A. Efficacy of classification-based cognitive functional therapy in patients with non-specific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Pain*. 2013 Jul;17(6):916–28.
47. Furunes H, Storheim K, Brox JJ, Johnsen LG, Skouen JS, Franssen E, et al. Total disc replacement versus multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative discs: 8-year follow-up of a randomized controlled multicenter trial. *Spine J*. 2017 Oct;17(10):1480–8.
48. Fairbank J, Frost H, Wilson-MacDonald J, Yu L-M, Barker K, Collins R. Randomised controlled trial to compare surgical stabilisation of the lumbar spine with an intensive

- rehabilitation programme for patients with chronic low back pain: The MRC spine stabilisation trial. *Br Med J*. 2005;330(7502):1233–9.
49. Lindstrom I, Ohlund C, Eek C, Wallin L, Peterson LE, Fordyce WE, et al. The effect of graded activity on patients with subacute low back pain: a randomized prospective clinical study with an operant-conditioning behavioral approach. *Phys Ther*. 1992 Apr;72(4):273–9.
 50. 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*. 2008 Nov 1;8(6):948–58.
 51. Brox JI, Nygaard OP, Holm I, Keller A, Ingebrigtsen T, Reikeras O. Four-year follow-up of surgical versus non-surgical therapy for chronic low back pain. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1643–8.
 52. Mannion AF, Brox JI, Fairbank JCT. Comparison of spinal fusion and nonoperative treatment in patients with chronic low back pain: long-term follow-up of three randomized controlled trials. *Spine J*. 2013 Nov;13(11):1438–48.

7.0 APPENDICE

Allegato n. 1

Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials

RANDOM SEQUENCE GENERATION Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	The investigators describe a random component in the sequence generation process such as: • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. *Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example: • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

ALLOCATION CONCEALMENT Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: • Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); • Sequentially numbered drug containers of identical appearance; • Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: • Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); • Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); • Alternation or rotation; • Date of birth; • Case record number; • Any other explicitly unconcealed procedure.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.
SELECTIVE REPORTING Reporting bias due to selective outcome reporting.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any of the following: • The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; • The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: • Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; • One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; • One or more reported primary outcomes were not pre-specified

	(unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); • One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; • The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.

OTHER BIAS Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	There is at least one important risk of bias. For example, the study: • Had a potential source of bias related to the specific study design used; or • Has been claimed to have been fraudulent; or • Had some other problem.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	There may be a risk of bias, but there is either: • Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or • Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.
BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: • No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: • No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: • Insufficient information to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk'; • The study did not address this outcome.

BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT	
Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: - Insufficient information to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk'; - The study did not address this outcome.
INCOMPLETE OUTCOME DATA	
Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: - No missing outcome data; - Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); - Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; - For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; - For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; - Missing data have been imputed using appropriate methods.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; - For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate;

	• For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; • 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; • Potentially inappropriate application of simple imputation.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: • Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); • The study did not address this outcome.

Thresholds for Converting the Cochrane Risk of Bias Tool to AHRQ Standards (Good, Fair, and Poor)

Good quality: All criteria met (i.e. low for each domain)

Using the Cochrane ROB tool, it is possible for a criterion to be met even when the element was technically not part of the method. For instance, a judgment that knowledge of the allocated interventions was adequately prevented can be made even if the study was not blinded, if EPC team members judge that the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding.

Fair quality: One criterion not met (i.e. high risk of bias for one domain) or two criteria unclear, and the assessment that this was **unlikely** to have biased the outcome, and there is no known important limitation that could invalidate the results

Poor quality: One criterion not met (i.e. high risk of bias for one domain) or two criteria unclear, and the assessment that this was **likely** to have biased the outcome, and there are important limitations that could invalidate the results

Poor quality: Two or more criteria listed as high or unclear risk of bias