



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Efficacia della Graded Motor Imagery e della Mirror Therapy nel trattamento della Complex Regional Pain Syndrome: una revisione sistematica di studi randomizzati e controllati.

Candidato:

Dott. Giorgio Marcinnò

Relatore:

Dott. Francesco Cossetti

Abstract

Background

Le terapie di rieducazione sensori motoria (*Graded Motor Imagery* e *Mirror Therapy*) negli ultimi anni sono rientrate all'interno delle raccomandazioni fornite dalle principali linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da CRPS di tipo 1. Tuttavia, le recenti revisioni sistematiche riportano risultati forniti da un numero molto ridotto di trial. L'obiettivo di questa revisione è aggiornare i dati relativi alle prove di efficacia disponibili in letteratura e fornire indicazioni circa la popolazione su cui è preferibile usare queste terapie, i tempi e le modalità di utilizzo.

Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura volta ad individuare gli studi randomizzati e controllati che analizzano l'effetto delle terapie di MT (*Mirror therapy*) e GMI (*Graded Motor Imagery*) sulla riduzione del dolore e il miglioramento della funzionalità in pazienti affetti da CRPS.

Risultati

Dalla ricerca effettuata sulla letteratura sono stati selezionati sette RCT che soddisfano i criteri di inclusione per un totale di 232 partecipanti. La maggior parte degli studi sono stati valutati con RoB *Unclear*, due ad alto rischio e due a basso rischio.

La GMI ha ottenuto risultati significativi nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità sia a breve che a medio termine. I risultati relativi alla riduzione del dolore a 12 settimane e a 6 mesi sono clinicamente importanti (riduzione VAS >30mm).

Per quanto riguarda l'utilizzo della MT rispetto a cure riabilitative standard, si riporta una differenza significativa nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità a breve termine e a sei mesi di follow up. La riduzione del dolore si attesta come clinicamente importante (NRS > 3/10).

I dati relativi ad outcome secondari come la riduzione del dolore e il miglioramento dei sintomi di dispercezione corporea non sono sufficienti per fornire indicazioni precise a riguardo. Nessuno studio ha valutato l'impatto del trattamento sulla qualità di vita.

Conclusioni

Sono presenti prove, seppur di bassa qualità, che un trattamento che comprenda la *Graded Motor Imagery* e la *Mirror therapy* abbia una maggiore efficacia rispetto a controlli basati su semplici cure mediche e riabilitative standard sia nella riduzione del dolore che nel miglioramento della funzionalità dell'arto affetto. Non ci sono prove sufficienti per stabilire se abbiano un impatto rilevante sulle manifestazioni cutanee e vascolari della sindrome, né sulla qualità di vita. Integrando i nostri risultati con le raccomandazioni fornite dalle linee guida internazionali, si può affermare che le terapie di rieducazione sensori-motoria fanno parte delle buone pratiche da introdurre nel trattamento fisico della CRPS ma devono essere contestualizzate in un approccio globale e ritagliato sulle caratteristiche del paziente.

Introduzione

Caratteristiche della CRPS

La Complex regional pain syndrome (CRPS) è una condizione dolorosa, persistente ed invalidante che scaturisce solitamente, ma non esclusivamente, in risposta ad un trauma acuto o ad una chirurgia(1). Le caratteristiche cliniche che la identificano sono: dolore continuo e sproporzionato all'evento causale, disturbi della sensibilità (allodinia, iperestesia), disturbi vasomotori (colore della pelle, asimmetria al termotatto), disturbi motori (restrizione del range articolare, tremori), disturbi trofici di cute ed annessi cutanei.

Questi elementi sono sintetizzati dai criteri diagnostici di Budapest stabiliti da un consensus di esperti riunitosi nel 2003 e successivamente adottati dalla IASP nelle proprie linee guida(2), non esistendo ancora nessun test come *gold standard* diagnostico, essi rappresentano lo strumento più affidabile per riconoscere clinicamente la sindrome (Sensibilità: 0,99 Specificità: 0,68(3)).

Tuttavia, le manifestazioni cliniche variano a seconda del periodo di osservazione e a fronte della forma "classica" o "completa", sono frequenti sindromi "incomplete" di non semplice diagnosi.

L'insorgenza dei sintomi, in particolare del dolore, può avvenire con grande variabilità spaziando da un esordio lento e graduale fino a casi più rari ad esordio rapido.

La sindrome viene suddivisa in fasi secondo la stadiazione proposta da Steinbrocker(4): alla fase iniziale (fase edematosa/infiammatoria) fa seguito il II stadio in cui alcuni sintomi possono regredire in modo spontaneo per lasciare il posto ad alterazioni distrofiche distinte da deficit articolare legato all'ispessimento e alla perdita di elasticità delle capsule articolari, delle guaine tendinee e delle fasce. Lo stadio distrofico in alcuni casi può evolvere in stadio III, caratterizzato da atrofia dei tessuti, condizione irreversibile in cui spesso il trattamento riabilitativo ha poco spazio di azione. Da notare che nella pratica clinica è molto più frequente riscontrare una fluttuazione delle manifestazioni cliniche tra primo e secondo stadio piuttosto che due fasi separate, il terzo stadio è generalmente scongiurabile grazie ad un intervento precoce e mirato.

Ulteriore distinzione viene fatta in base all'assenza (CRPS tipo 1) o presenza (tipo2) di lesione nervosa, tuttavia studi recenti suggeriscono che l'insorgenza e la persistenza della CRPS tipo I sia causata da una neuropatia delle piccole fibre scatenata da un trauma, per cui alla luce di questa ipotesi anche la CRPS tipo I potrebbe essere considerata una patologia neurogena(5).

Dal punto di vista epidemiologico la CRPS ha un'incidenza sulla popolazione europea di 26 casi all'anno ogni 100.000 abitanti(6), generalmente sembra essere più frequente nelle decadi intermedie di vita, tra i 40 e i 60 anni, con una maggior incidenza nel sesso femminile con un rapporto compreso tra 2:1 e 4:1(7). Nessuna fascia d'età sembra tuttavia essere esente, compresa l'età pediatrica e, soprattutto, la prima adolescenza dove le manifestazioni cliniche e i dati strumentali sembrano mostrare una maggior incidenza di quelle che vengono definite forme "fredde", ipocaptanti all'indagine scintigrafica(8).

Circa la metà dei casi (dal 40 al 65%) riconosce quale evento scatenante un trauma(9) senza correlazione con la gravità dello stesso (frattura, distorsione, intervento chirurgico, microtrauma ripetuto) e che può interessare strutture scheletriche, articolari o semplicemente i tessuti molli. Tra le altre situazioni cliniche che costituiscono eventi predisponenti vengono riportati l'infarto miocardico, l'emiplegia e il diabete mellito. Infine, in una percentuale variabile dal 10 al 26%, a seconda delle diverse casistiche, non si riesce a stabilire una correlazione tra comparsa della sindrome ed un evento scatenante.

Background e razionale

Le principali indicazioni all'interno del panorama internazionale per la gestione della CRPS giungono dalle linee-guida USA([2](#)) e UK([10](#)), tuttavia anche in Italia da alcuni anni sono al lavoro diversi gruppi di ricerca, in particolare la Società Italiana di Chirurgia Mano (SICM) e la Regione Toscana che hanno pubblicato le proprie linee-guida rispettivamente nel 2015([11](#)) e nel 2017 alla quale è seguito un aggiornamento nel 2019([12](#)).

Per quanto riguarda la diagnosi i criteri di Budapest sono lo strumento più attendibile e riconosciuto. La diagnosi tempestiva e il trattamento precoce sono considerate le migliori pratiche per evitare limitazioni funzionali permanenti dell'arto interessato che altereranno la qualità di vita del paziente.

L'approccio terapeutico da preferire è quello multidisciplinare e multimodale che comprenda il supporto farmacologico, supporto psicologico ed educativo e il trattamento riabilitativo([2,10,12](#)), il ricorso alla chirurgia è da destinare ai soli casi in cui sia accertata una lesione di un tronco nervoso([11](#)).

Gli obiettivi principali del percorso riabilitativo sono la riduzione dell'edema e del dolore e la ripresa delle attività funzionali, è tuttavia raccomandato un approccio *patient-tailored* in base alla fase del disturbo e agli impairment prevalenti. Tra le varie strategie raccomandate per il trattamento, trovano sempre maggiore posto le terapie di rieducazione sensoriale-motoria come la mirror therapy (MT) e la graded motor imagery (GMI) volte ad implementare la motricità attiva e la riduzione del dolore.

È ancora incerto il meccanismo per cui queste terapie possano avere una funzione antalgica sul dolore cronico. Riguardo al dolore cronico sappiamo che agisce un fenomeno di inibizione delle aree corticali motorie specifiche del distretto e che successivamente intervengono plasticità e rimodellamento di queste aree. Dall'altra parte, è assodato come l'immaginazione motoria, e ancora di più l'immaginazione veicolata dallo specchio, abbia un effetto stimolante sulle aree prefrontale e motoria primaria e in parte possa andare ad influenzare la riorganizzazione corticale([13](#)). Si ipotizza che la stimolazione di queste aree corticali e la riprogrammazione dello schema corporeo abbiano un'azione modulante sui sistemi di inibizione del dolore e possano rinvertire la catena di eventi che ha portato al radicarsi del dolore. Rompendo il legame tra movimento e dolore, il paziente potrebbe progredire più rapidamente nel recupero motorio contenendo gli effetti della rigidità e delle limitazioni di movimento secondarie alla CRPS, superando il fenomeno della kinesiofobia([12](#)).

Nonostante il maggior risalto dato all'interno delle linee guida nazionali ed internazionali, gli studi riportati a loro sostegno sono datati e con un esiguo numero di partecipanti. Andando ad analizzare l'unica revisione con meta-analisi eseguita sull'argomento([14](#)) le conclusioni tratte sono che la MT sembra ottenere dei buoni risultati nella riduzione di dolore e disabilità a lungo termine nei pazienti con stroke ma non sono presenti evidenze riguardo al trattamento dei quadri post-trauma, similmente ci sono prove che supportano l'efficacia della Graded Motor Imagery nel medio e lungo termine per riduzione di dolore e disabilità, tuttavia la qualità di queste evidenze si attesta come bassa o molto bassa per via dell'esiguo numero di studi, per l'ampia variabilità metodologica con cui sono stati eseguiti e l'inconsistenza dei risultati.

Obiettivi

- Determinare quale sia l'efficacia delle tecniche di immaginazione motoria (GMI e MT) nel trattamento di dolore, funzionalità motoria dell'arto e disabilità nei pazienti affetti da CRPS attraverso una revisione sistematica degli studi randomizzati e controllati presenti in letteratura.
- Fornire indicazioni circa la popolazione su cui è preferibile usare queste terapie, i tempi e le modalità di utilizzo.

Metodi

Protocollo e registrazione

È stato redatto un protocollo di questa revisione ultimato il 29/09/19. Il protocollo non è stato registrato.

Criteri di eleggibilità

- Tipo di studi: trial controllati e randomizzati pubblicati in lingua inglese o italiana. Non è stato impostato un limite temporale alla ricerca. Non sono stati presi in considerazione studi non ancora ultimati al momento della stesura della revisione. Sono stati esclusi studi senza full-text era reperibile online.
- Tipo di popolazione: adulti con età maggiore di 18 anni a cui è stata diagnosticata una CRPS di tipo 1, 2 o mista considerando anche i vari sinonimi dello stesso quadro (reflex sympathetic dystrophy, causalgia, algodystrophy,...). Per quanto riguarda la diagnosi di CRPS, all'interno dei trial pubblicati sono utilizzati svariati criteri diagnostici, pertanto si è scelto di accettare tutti i criteri già validati, sebbene i criteri di Budapest siano ufficialmente adottati dalla IASP e dispongono dei migliori dati di affidabilità. L'evento scatenante della sindrome dolorosa non sarà un criterio di esclusione dalla revisione, verranno ammesse cause di qualsiasi natura.
- Tipo di intervento: gli interventi accettati sono GMI e la MT somministrati singolarmente o in combinazione con altre terapie
- Tipo di confronto: sono stati accettati sia studi con controlli passivi (terapia farmacologica o *wait and see*), che con controlli attivi (terapia riabilitativa fisica, esercizio terapeutico)
- Tipi di outcome: riportare le misurazioni di almeno uno tra gli outcome primari e secondari.
Primari:
 1. Modifica dell'intensità del dolore misurata attraverso: scala visuale analogica (VAS), numerica (NRS) verbale (VRS) o *neuropathic pain scale* (NPS).
 2. Modifica della disabilità correlata alla patologia misurata attraverso questionari o scale self-report oppure test di funzionalità validati.Secondari:
 1. Cambiamento all'interno degli impairment tipici (quantità e qualità del movimento attivo, forza muscolare, presenza di edema..).
 2. Cambiamenti nella qualità di vita correlata allo stato di salute.
 3. Incidenza di eventi avversi tra i partecipanti.
 4. Presenza di kinesiophobia.

- Durata del follow up: non è stata impostata una durata minima di follow up degli studi, ma i confronti tra i dati verranno poi analizzati tenendo in considerazione il tempo di follow-up.

Fonti di informazione

La ricerca ha avuto lo scopo di identificare tutti gli RCT aventi i criteri di inclusione sopracitati, per evitare di escludere dalla ricerca studi rilevanti verrà utilizzato un insieme di termini MeSH e free text sui motori di ricerca. Data-base utilizzati:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in *The Cochrane Library*
- MEDLINE (Pubmed)
- PEDro

L'ultima ricerca sulle banche dati è stata effettuata il giorno 13/04/2020

Secondariamente sono state analizzate le liste dei riferimenti bibliografici e delle citazioni di precedenti revisioni, linee-guida e trial attinenti alla ricerca di studi eleggibili non emersi dai motori di ricerca.

Nel caso di dati o informazioni mancanti e necessarie per la conduzione della revisione, sono stati contattati gli autori.

Strategia di Ricerca

- P: Pazienti affetti da CRPS di tipo I o di tipo II
- I: Mirror Therapy o Graded Motor Imagery
- C: Altre terapie
- O: Dolore e disabilità
- S: Trial randomizzati e controllati

Per ogni banca dati la ricerca è stata effettuata utilizzando una strategia comune adattata alle funzionalità del motore di ricerca.

Per prima cosa sono stati individuati i termini più frequentemente utilizzati per identificare la popolazione e gli interventi di nostro interesse.

- Popolazione: CRPS, complex regional pain syndrome, Causalgia, Reflex Sympathetic Dystrophy, RSD, Algodistrophy, Sudeck's Atrophy, Shoulder-Hand Syndrome.
- Intervento: GMI, Graded Motor Imagery, Motor imagery, Mirror therapy, Mirror box, Mirror Visual Feedback.

Quindi è stata utilizzata la funzionalità di ricerca avanzata per distinguere gli studi che contenessero all'interno di titolo ed abstract almeno una voce di entrambi i campi. Per non rendere la ricerca troppo specifica i campi *outcome* e confronti non sono stati inseriti all'interno delle stringhe.

Dagli studi estrapolati dalla ricerca sono stati selezionati gli studi randomizzati e controllati attraverso l'utilizzo di un filtro

Selezione degli studi

Il revisore ha letto e valutato titoli e abstracts degli studi emersi dalla ricerca per selezionare quelli includibili. In caso di incertezza è stato letto il full text, quando anche alla luce del testo completo lo studio non incontrava i criteri di ammissibilità è stato escluso dalla revisione.

Processo di raccolta dati

I dati sono stati estratti dal revisore usando un modello unico per tutti gli studi. Il form utilizzato è stato studiato a partire dal “*Cochrane data collection form for RCTs*” ([15](#)) e modificato per adattarlo a questa specifica revisione.

Sono stati estratti dagli studi inclusi i seguenti dati:

- Paese di origine
- Caratteristiche dei partecipanti (età, sesso, numerosità, criteri diagnostici utilizzati, tipo di sindrome, stadiazione della sindrome, durata dei sintomi, caratteristiche dell’evento scatenato, presenza di altri trattamenti concomitanti, differenze tra i gruppi nelle caratteristiche di baseline)
- Caratteristiche del gruppo di intervento (numero di partecipanti presenti nel gruppo, tipo di intervento, frequenza, dose e durata della somministrazione, setting e figura professionale che l’ha somministrata)
- Caratteristiche del gruppo di confronto (numero di partecipanti presenti nel gruppo, tipo di intervento, frequenza, dose e durata della somministrazione, setting e figura professionale che l’ha somministrata)
- Outcome misurati (tipo di outcome, misure di outcome utilizzate, tempistiche di rilevazione, figura che ha effettuato la misurazione, gestione dei dati mancanti)
- Effetti collaterali emersi
- Fonti di finanziamento dello studio e conflitto d’interesse.

Risk of *bias* (RoB) in individual studies

Gli studi inclusi nella revisione sono stati valutati attraverso il “*Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials Version 2*”, il dato è stato successivamente trattato per dare un orientamento qualitativo ai risultati delle analisi all’interno del modello GRADE e per eseguire analisi di sensibilità.

Domini di valutazione del RoB([16](#)):

- Generazione e occultamento appropriati della sequenza di assegnazione random.
- Rischio di distorsioni dovute a discrepanze rispetto agli interventi previsti.
- Perdita di dati relativi all’outcome.
- Presenza di errori o di inappropriata metodologica nella misurazione dell’outcome.
- Reporting selettivo dei risultati.

Giudizio finale riferito ai singoli studi([16](#)):

- Basso Rischio (*Low risk of bias*): lo studio è giudicato a basso rischio di distorsioni per tutti i domini valutati.
- Incerto (*Some concerns*): si ritiene che lo studio sollevi qualche perplessità in almeno uno dei domini valutati senza però essere ad alto rischio di distorsioni in nessun di essi.
- Alto rischio (*High risk of Bias*): Si è valutato un alto rischio di distorsioni in almeno un dominio, oppure in diversi domini sono stati sollevati dubbi in quantità tale da diminuire la fiducia nei risultati.

Misure di sintesi

La misura di sintesi utilizzata è la differenza tra medie (MD *mean difference*) dei gruppi e dei controlli, ovvero la dimensione dell’effetto sarà data dalla differenza tra il cambiamento medio nel gruppo di

intervento e il cambiamento medio nel gruppo di controllo (dalla baseline al momento di osservazione).

$$MD = mean\ change_{intervention} - mean\ change_{control}$$

Nel caso in cui gli studi riportassero i valori su scale differenti verrà utilizzata una differenza tra medie standardizzata (SMD).

Sintesi dei risultati

I risultati degli studi, quando possibile, sono stati riuniti a formare gruppi omogenei a seconda del tipo di diagnosi (CRPS di tipo I o II), del tipo di intervento (mirror therapy o GMI), della misura di *outcome* (dolore o disabilità) e della durata del *follow-up*. In tutti i casi in cui non è stato possibile raggruppare i risultati essi sono stati analizzati singolarmente.

Le analisi quantitative sono state svolte utilizzando il modello *random-effect*. Tutte le analisi statistiche svolte sono state condotte utilizzando il software “RevMan” versione 5.3.(16)

Oltre all’analisi statistica dei risultati si è fornita un’analisi qualitativa delle evidenze seguendo l’approccio GRADE, quindi valutando i seguenti campi:

- rischio di *bias* nei singoli studi
- consistenza tra gli studi
- corrispondenza tra caratteristiche dei campioni e popolazione
- presenza di significatività statistica
- influenza del *bias* di pubblicazione.

I risultati riguardanti la riduzione del dolore sono stati ritenuti clinicamente importanti quando la riduzione su scala NRS è maggiore o uguale a 3, allo stesso modo su scala VAS maggiore o uguale a 30mm. (17)

Analisi aggiuntive

1. Eterogeneità: Nei singoli gruppi di analisi è stata eseguita una prova della consistenza usando il test I^2 , i risultati sono stati valutati secondo i seguenti range(18):
 - 0% a 40% eterogeneità trascurabile
 - 40% a 60% eterogeneità moderata
 - 60% a 90% eterogeneità sostanziale
 - 90% a 100% importante eterogeneità
2. Analisi per sottogruppi: Ove possibile sono state effettuate analisi per sottogruppi usando come criteri di suddivisione:
 - Tipo di sindrome
 - Tipo di evento scatenante
 - Stadiazione di Steinbrocker
3. Analisi di sensibilità basate su:
 - rischio di *bias*, investigando come si modifica il risultato escludendo gli studi con alto rischio
 - tipo di modello, investigando l’influenza dell’uso del modello *fixed-effect*.

Valutazione di *bias* tra gli studi

Il bias di pubblicazione verrà valutato qualitativamente in base all'orientamento concorde o discorde dei risultati negli studi inclusi e la presenza/assenza di studi con risultati negativi o nulli. Per questo scopo si effettuerà una valutazione visiva della simmetria del *funnel plot* originato dalla comparazione.

Risultati

Risultati della ricerca

La ricerca condotta sulle banche dati con data limite 13/04/2020 ha permesso di identificare i seguenti records:

- 8 studi ricavati dalla ricerca su Medline
- 36 studi ricavati dalla ricerca su CENTRAL
- 8 studi ricavati dalla ricerca su PEDro

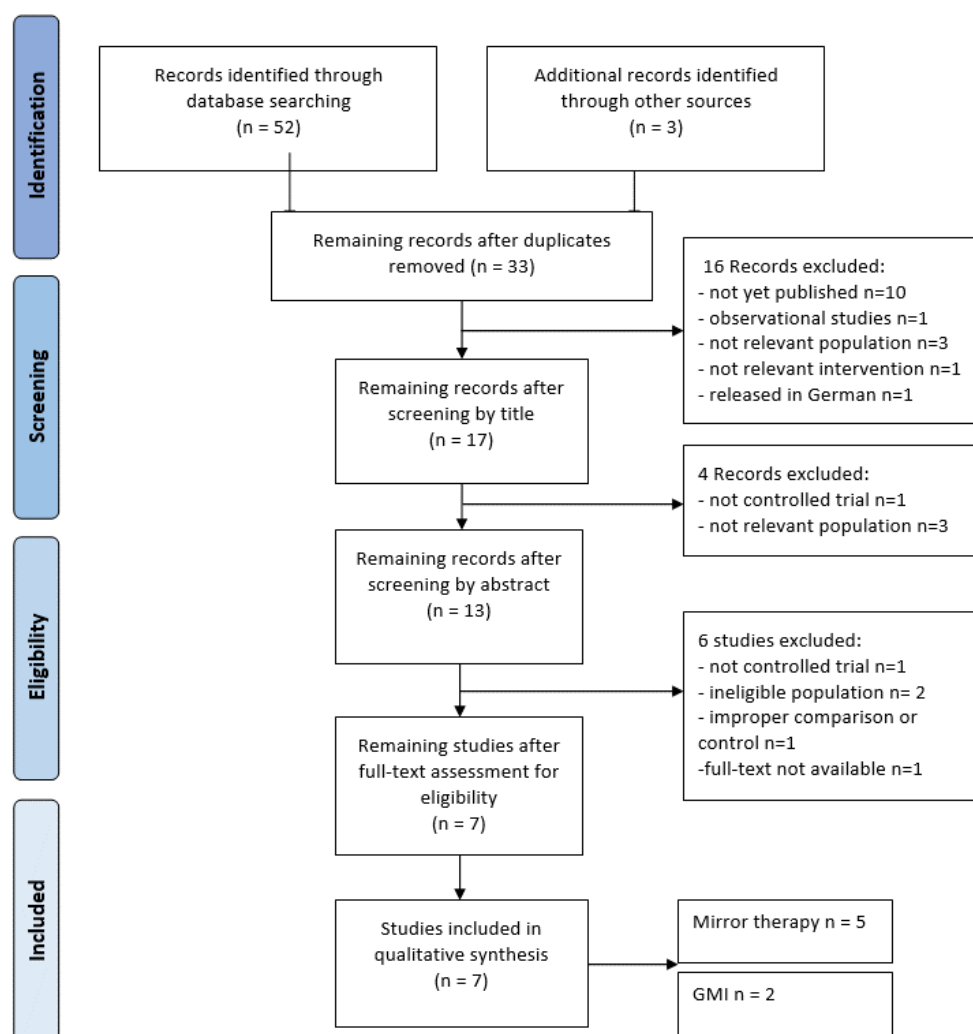
Tre studi sono stati ricavati dall'analisi delle citazioni bibliografiche delle linee guida internazionali, tuttavia questi articoli sono stati poi esclusi durante il processo di screening (McCabe 2002, McCabe2011, Sütbeyaz 2007).

Rimuovendo i duplicati emersi dalla ricerca sono rimasti 33 records da sottoporre a screening e valutazione in base ai criteri di inclusione, dapprima con la lettura dell'abstract poi, se confermati, del full-text.

Sono sette gli studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione: Cacchio 2009a([19](#)), Cacchio 2009b([20](#)), Kotiuk 2018([21](#)), Moseley 2004([22](#)), Moseley 2006([23](#)), Sarkar 2018([24](#)), Vural 2016([25](#)).

In [Figura 1](#) è presentato il diagramma di flusso che delinea il processo di ricerca e selezione degli studi. Parallelamente sono stati identificati sette studi in corso e non ancora pubblicati, che dalla lettura dei protocolli attuativi avrebbero soddisfatto i criteri per rientrare all'interno della revisione. Questa ricerca è stata effettuata per avere maggiori informazioni sulla valutazione del Bias dovuto alla pubblicazione selettiva degli studi, e per avere un quadro attuale della direzione in cui si sta muovendo la ricerca primaria. Le informazioni relative ai seguenti studi sono state sintetizzate nell' [Appendice D](#)

Figura 1 Prisma flow diagram



Studi inclusi

Tutti i dati estratti dai sette studi inclusi sono rappresentati integralmente in tabelle all'interno dell'[Appendice C](#), qui verrà riportata una tabella di sintesi.

	Partecipanti	Evento scatenante	Intervento	Confronto	Durata del trattamento e dosaggio	Outcome misurati	Time points
<i>Cacchio 2009a</i>	24 (F:13), Età media 62	Stroke→CRPS 1 all'AS	MT (N = 8),	1)Cover Mirror(N=8), 2)Mental Imagery (N=8)	4 settimane	Dolore (VAS),	Baseline, 4 settimane,
<i>Cacchio 2009b</i>	48 (F: 26), Età media 58,3 (±10,5)	Stroke→ CRPS 1 AS	MT + riabilitazione convenzionale (N = 24)	Cover Mirror + riabilitazione convenzionale (N = 24)	4 settimane, 5 sedute a settimana la prime 10 da mezzora e le ultime da un ora	Dolore a riposo (VAS), Dolore in movimento (VAS), Allodinia (VAS), Funzionalità (WMFT), Qualità del	Baseline; 5 settimane; 6 mesi di follow up

						movimento (MAL)	
Kotiuk 2018	50 (sesso: -) Età: -	Frattura di radio distale → CRPS 1	MT + Esercizi + Farmaci (N = 30)	Esercizi + Farmaci (N=20)	6 settimane con frequenza biquotidiana	Sintomi di dispercezione corporea (BPD)	Baseline e dopo 6 settimane
Moseley 2004	13 (F:9), Età media 36,5±(15)	Frattura polso → CRPS1 AS	GMI (N= 7)	Ongoing medical management (N=6)	6 settimane, esercizi domiciliari da eseguire ogni ora	Dolore neuropatico (NPS), Gonfiore (base II, III dito),	Baseline, 2,4,6 e 12 settimane
Moseley 2006	37 (partecipanti tot. 51)	Misto, sia arti inferiori che superiori, traumi ortopedici o disturbi msk	GMI(N=17)	Ongoing medical management e riabilitazione (N= 20)	6 settimane, esercizi domiciliari ogni ora	Funzionalità auto-valutata con NRS, Dolore (VAS, McGill Questionnaire)	Baseline, 6 settimane e 6 mesi di follow-up
Sarkar 2018	30 (F:0)	Eziologia ortopedica	MT + Esercizi + Farmaci (N=10)	1) Esercizi + Farmaci (N=10) 2) Farmaci (N=10)	4 settimane con frequenza biquotidiana	1) Dolore a riposo (NPRS), Dolore in movimento (NPRS), Gonfiore (cm)	Baseline, prima, seconda e quarta settimana
Vural 2016	30 (F:13), Età media 65,5±(11,2)	Stroke → CRPS1 in fase distrofica, solo AS	MT + riabilitazione convenzionale (N=15)	Programma riabilitativo convenzionale (N=15)	4 settimane (5 sedute a settimana)	Dolore (VAS), Recupero motorio (BRS), Funzionalità (FMA, motor-FIM)	Baseline e 4 settimane

Abbreviazioni : RCT= Randomized Controlled Trial; Età media ± (SD); MT = Mirror Therapy; GMI = Graded Motor Imagery; VAS=Visual Analogue Scale; WMFT = Wolf Motor Function Test; BPD = The Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale; MAL = Motor Activity Log; NPS= Neuropathic Pain Scale; NRS = Numeric Rating Scale; BRS=Brunnstrom Recovery Stages; FIM=Functional Independence Measure; MAS=Modified Ashworth Scale, FMA=Fugl-Meyer Assessment, PRWE= Patient-rated Wrist Evaluation

Design degli studi. Tutti gli studi inclusi sono trial randomizzati e controllati, sei di essi sono a singolo cieco, con cieco l'investigatore, Kotiuk 2018 è open label. La maggior parte degli studi inclusi avevano un design a gruppi paralleli, solo due (Cacchio 2009a e Moseley 2004) prevedevano uno spostamento dei partecipanti dal controllo al gruppo di intervento senza però utilizzare un vero design a cross-over, per questo motivo sono stati analizzati anche questi come a gruppi paralleli fermandoci con l'osservazione prima dello spostamento dei partecipanti.

Tutti gli studi prevedevano due gruppi, tranne Cacchio 2009a e Sarkar 2018 che ne hanno utilizzati tre. Gli studi sono stati svolti in Europa (due in Italia ed uno in Ucraina), in Asia (uno in India ed uno in Turchia) e due studi in Australia.

Partecipanti. I partecipanti totali arruolati dagli studi sono 232, tutti affetti da CRPS di tipo 1 ma diagnosticata con differenti criteri: quattro studi hanno utilizzato i criteri di Bruehl del 1999 (Cacchio 2009 a, Cacchio 2009b, Moseley 2004 e Moseley 2006), uno studio (Sarkar 2018) ha utilizzato i criteri di Budapest 2003, uno studio (Vural 2016) quelli di Veldman 1993, infine un autore non ha riportato i criteri utilizzati (Kotiuk 2018).

Nella maggior parte degli studi la CRPS coinvolgeva esclusivamente l'arto superiore ma con eziologie diverse: all'interno di tre studi la sindrome è sviluppata sull'arto paretico in seguito a stroke, in due studi la causa è una frattura di polso e in due casi l'eziologia è di tipo ortopedico misto.

La durata dei sintomi è generalmente superiore ai tre mesi, in particolare: Cacchio 2009b è lo studio in cui i sintomi hanno una durata media minore cioè 3 mesi, Kotiuk 2018 accettava presentazioni fino a tre anni di durata, Moseley 2004 e Moseley 2006 analizzano pazienti con sintomi cronici maggiori di

sei mesi, Sarkar 2018 sintomi subacuti e cronici fino all'anno, Vural 2016 è l'unico studio che anziché utilizzare la durata dei sintomi come criterio di inclusione utilizza la fase della sindrome che nel suo caso è quella distrofica, Cacchio 2009a non ci fornisce informazioni a riguardo.

Intervento. Cinque studi utilizzano come intervento sperimentale la MT e due la GMI.

La MT è affiancata nel gruppo di intervento da cure standard in due casi (Cacchio 2009b e Vural 2016), da esercizi più farmaci in due casi (Kotiuk2018 e Sarkar 2018), mentre nello studio di Cacchio 2009a non è specificato. L'esecuzione della MT è sostanzialmente uniforme in tutti gli studi: si utilizza uno specchio o una *mirror box* con porzione riflettente rivolta verso l'arto sano e con l'arto affetto nascosto dalla vista del partecipante. A questo punto si fanno eseguire movimenti con entrambi gli arti, chiedendo di concentrarsi sull'immagine riflessa per immaginarla come rappresentazione dell'arto affetto.

La GMI è presente solo negli studi di Moseley; in un caso è affiancata dalla gestione farmacologica, nell'altro da trattamento medico più riabilitativo. Anche per quanto riguarda la GMI la modalità di esecuzione è standard e si sviluppa su tre fasi di due settimane l'una: riconoscimento della lateralità della porzione affetta, movimenti immaginati e mirror therapy.

Controllo. Il trattamento di controllo è esclusivamente passivo all'interno di Moseley 2004 e di uno dei due controlli di Sarkar 2018. È presente un trattamento riabilitativo standard in tre studi ([21](#),[23](#),[25](#)), invece nei due studi di Cacchio e nello studio di Sarkar è presente un intervento di controllo definito sham utilizzando uno specchio coperto in aggiunta alla terapia farmacologica. Nonostante la definizione degli autori il cover mirror non è considerabile sham in quanto il paziente è consapevole di effettuare un trattamento non attivo. Nello studio Cacchio 2009a oltre al cover mirror è anche presente un terzo gruppo in cui si esegue l'immaginazione motoria.

Outcome.

Primari: Il dolore è stato analizzato in tutti gli studi tranne Kotiuk 2018. In due studi è stato misurato sia il dolore a riposo che in movimento (Cacchio2009b e Sarkar 2018). In tutti gli studi si è utilizzata una scala tra la VAS (Visual Analogic Scale) e la NRPS (Numerical Rating Pain Scale) in Moseley 2004 la scala NRS è stata estrapolata dal primo item della NPS (Neuropathic Pain scale).

La funzionalità è stata valutata in 4 studi utilizzando diverse scale o questionari: Wolf Motor Function test in Caccio2009a e Cacchio 2009b, motor-FIM e Fugl-Meyer Assessment in Vural2016 infine un punteggio 0-10 patient reported su cinque ADL a scelta nello studio Moseley 2006.

Secondari: Tra gli outcome secondari valutati negli studi troviamo: la misurazione dell'edema nell'estremità colpita, l'articolari di polso, l'allodinia indotta da sfregamento e la misurazione dei disturbi di percezione corporea.

Solo all'interno di due studi (Moseley 2006 e Cacchio 2009b) avviene un'osservazione di follow-up a sei mesi dal termine dell'intervento. In tutti gli altri, l'ultima misurazione valida ai fini della nostra revisione è quella nel post-trattamento.

Rischio di Bias negli studi

Si fornisce una sintesi del rischio di Bias negli studi inclusi nella Figura2 e Figura3. Lo studio Cacchio 2009a e Kotiuk 2108 hanno manifestato importanti limiti metodologici e un alto rischio di Bias, lo studio Moseley 2006 e Vural 2016 sono stati giudicati come a basso rischio, i restanti hanno determinato alcune perplessità in uno o più domini.

Figura 2 Grafico del Rischio di Bias per singolo dominio presentato come percentuale rispetto agli studi inclusi

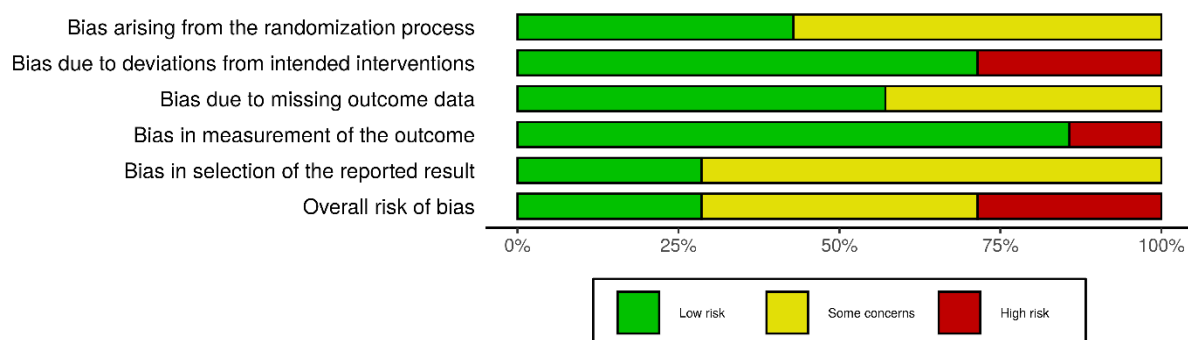


Figura 2 Grafico riassuntivo della valutazione relativa al rischio di Bias nei singoli studi

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cacchio 2009a	-	X	-	+	-	X
Cacchio 2009b	-	+	-	+	-	-
Kotluk 2018	-	X	-	X	-	X
Moseley 2004	+	+	+	+	-	-
Moseley 2006	+	+	+	+	+	+
Sarkar 2018	-	+	+	+	-	-
Vural 2016	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Risultati dei singoli studi

Graded Motor Imagery (GMI). Sono due gli RCT che studiano l'efficacia della GMI.

Moseley 2004 è uno studio di piccole dimensioni (N=13) che raccoglie partecipanti affetti da CRPS tipo 1 sviluppata in seguito a frattura di polso. Si compara un programma di GMI, con la gestione medica già impostata.

Moseley 2006 analizza lo stesso tipo di protocollo confrontato con un gruppo in cui si prosegue la gestione medica e riabilitativa già impostata in una coorte di 51 pazienti di cui 37 con CRPS tipo 1 e 14 con dolore da arto fantasma o lesione del plesso brachiale.

L'outcome dolore è misurato con metodi differenti nei due studi: Neuropathic Pain Scale (NPS) in Moseley 2004 e Visual Analogic Scale (VAS) in Moseley 2006.

Il primo studio ha identificato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$) nella riduzione del dolore all'interno del gruppo sperimentale rispetto al controllo sia al termine del trattamento che al follow up dopo sei settimane e un *number needed to treat* (NNT) di tre (95% CI 1.4 to 10.1) per ottenere una riduzione del dolore del 50% al follow-up.

Analizzando i dati di Moseley 2006 riguardanti il sottogruppo CRPS1 troviamo una riduzione significativa del dolore del gruppo sperimentale sia nell'immediato post-trattamento che al follow up (6 mesi) tuttavia c'è una differenza significativa rispetto al gruppo di controllo solamente al follow-up. L'outcome funzionalità è stato preso in considerazione esclusivamente dallo studio Moseley 2006 che ha usato come misura di outcome un'auto-valutazione da parte del paziente nell'esecuzione di cinque compiti usuali a scelta fornendo punteggi da 0-10 su una scala numerica in cui valori maggiori indicano prestazioni migliori.

Il miglioramento nel gruppo sperimentale è staticamente significativo sia nel post-trattamento che al follow-up, tuttavia, anche in questo caso, la differenza rispetto al gruppo di controllo è significativa solamente al follow up, mentre alla misurazione post-treatment i miglioramenti nei due gruppi sono sovrapponibili.

L'unico outcome secondario analizzato è la circonferenza alla base del II e III dito riportato in Moseley 2004: il miglioramento è significativo nel gruppo sperimentale a 6 e 12 settimane, anche la differenza media tra intervento e controllo è significativa.

Mirror therapy (MT). Sono cinque gli studi che analizzano la Mirror Therapy in pazienti con CRPS di tipo 1, hanno un numero di partecipanti compreso tra 24 e 50 e son stati pubblicati negli ultimi 11 anni. Gli studi raccolgono una popolazione eterogena: in tre studi (Cacchio 2009a, Cacchio 2009b e Vural 2016) la CRPS è sviluppata in seguito a stroke, invece in Kotiuk 2018 e Sarkar 2018 l'eziologia è ortopedica.

In Cacchio 2009a, l'autore riporta un miglioramento statisticamente significativo nel dolore nella misurazione post-trattamento e differenze significative anche nel confronto con i controlli shamMT ($p = 0,002$) e di movimenti immaginati ($p < 0,001$), non vengono riportati i dati numerici e lo studio è ritenuto ad alto rischio di bias.

In Cacchio 2009b il gruppo di controllo esegue un trattamento di cover MT. Le misurazioni sono effettuate nel post-trattamento e a sei mesi di follow up. Gli outcome considerati sono il dolore a riposo, il dolore in movimento e la funzionalità misurata attraverso il *Wolf motor function test*. L'autore riporta miglioramenti statisticamente significativi ($p < 0,001$) nel post-trattamento e nel follow up per tutti gli outcome e differenze significative anche nel confronto tra i due gruppi ($p < 0,001$).

In Kotiuk 2018 il gruppo di controllo esegue una terapia costituita da farmaci ed esercizi attivi. L'outcome misurato è la dispercezione corporea espressa attraverso il punteggio della *Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale*, non viene riportato nessuno dei nostri outcome primari. Nella misurazione di post-trattamento il miglioramento nel gruppo di intervento è statisticamente significativo ($p = 0,003$).

In Sarkar 2018 si confronta la MT con due gruppi di controllo: in uno si eseguono esercizi attivi, bagni alternati e terapia farmacologica, nell'altro gruppo bagni alternati e terapia farmacologica. Gli outcome misurati sono il dolore in movimento (proprio movimento doloroso), dolore a riposo e gonfiore dell'arto misurata con nastro centimetrato. Nelle misurazioni post-trattamento è emerso un miglioramento significativo sia nel gruppo di trattamento che nei controlli nei due outcome relativi al dolore, mentre nessun miglioramento statisticamente significativo nell'outcome gonfiore.

Nello studio Vural 2016 il gruppo di controllo esegue un programma di 4 settimane di riabilitazione convenzionale costituito da tecniche di neurofacilitazione, fisioterapia, terapia occupazionale e

logopedia. All'interno del gruppo sperimentale è stata misurata una riduzione del dolore e un miglioramento della funzionalità statisticamente significativi ($p<0,001$) e significativa è anche la differenza rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio analizza anche la spasticità e l'autonomia nelle ADL motorie. In entrambi i casi non è stata trovata un miglioramento significativo né nel gruppo sperimentale né nel controllo.

Tabella 2: risultati nei singoli studi

	Time points	Outcome primari	Outcome secondari
Cacchio 2009a	Baseline, 4 settimane, dati grezzi non riportati	1) Dolore a riposo (VAS) Post treatment (4w) MT median change: -51mm (-70 to -18) MT vs CG1 difference: $p=0,002$ MT vs CG2 difference: $p<0,001$	
Cacchio 2009b	Baseline; 5 settimane; 6 mesi di follow up	Primari 1) Dolore a riposo (VAS) - post treatment (5w) MT mean change: -3.3 (1.8) $p<0,001$ CG: mean change: -0.3 (1.7) $p=0,553$ -Follow up (6m) MT mean change: -2.9 (1.9) $p<0,001$ CG: mean change: 0.6 (1.5) $p=0,292$ 2) Dolore in movimento (VAS) -post treatment (5w) MT mean change: -3.6 (2.1) $p<0,001$ CG: mean change: -0.1 (1.1) $p=0,756$ -follow up (6m) MT mean change: -3.9 (1.8) $p<0,001$ CG mean change: 0.3 (1.3) $p=0,491$	3) Allodinia indotta da sfregamento (VAS) - post treatment (5w) MT mean change: -3.0 $\pm$ (2.2) $p<0,001$ CG mean change: -0.5 $\pm$ (1.9) $p=0,380$ -follow up (6m) MT mean change: -3.3 $\pm$ (2.3) $p<0,001$ CG mean change: 0.3 $\pm$ (2.0) $p=0,617$
Kotiuk 2018	Baseline, dopo 3 giorni e dopo 6 settimane	-	1) Totale scala di Bath - post treatment (6w) MT mean change: -6,64 (-) $p=0,003$ CG mean change: +1,20 (-) $p=0,646$
Moseley 2004	2,4,6 e 12 settimane dopo l'inizio del programma	1) Dolore neuropatico (NPS points) - post treatment (6w) MT mean change: 20(10.1–29.9) $p<0,01$ CG: data not shown -follow up (12w) MT mean change: 22(13.4–30.6) $p<0,01$ CG: data not shown	2) Circonferenza dito -post treatment (6w) MT neg. mean change: 9(2.3–15.7) $p<0,01$ CG: data not shown -follow up (12w) MT neg. mean change: 10(2.6–17.3) $p<0,01$ CG: data not shown
Moseley 2006	Baseline, 6 settimane e 6 mesi di follow-up	Row data not shown	
Sarkar 2018	Baseline, prima, seconda e quarta settimana	1) Dolore a riposo -post treatment (4w) MT mean change: -3,9 (0,65) $p<0,05$ CG1 mean change: -1,5 (0,7) $p<0,05$ CG2 mean change: -1,35 (0,63) $p<0,05$ 2) Dolore in movimento -post treatment (4w) MT mean change: -5,05 (0,44) $p<0,05$ CG1 mean change: -2,8 (0,68) $p<0,05$ CG2 mean change: -2 (0,81) $p<0,05$	2) Gonfiore -post treatment (4w) MT mean change: 2,9(-) $p>0,05$ CG1 mean change: 2,31 (-) $p>0,05$ CG2 mean change: 2,6 (-) $p>0,05$
Vural 2016	Baseline e 4 settimane	1) Dolore (VAS) - post treatment (4w) MT mean change: -3 (-6-0) $p<0,001$ CG: mean change: 1 (-2 - 0) $p=0,1$ } $p<0,001$	2) Recupero motorio mano (BRS) -post treatment (4w) MT mean change: 1 (0-4) $p=0,01$ CG: mean change: 0 (0-4) $p=0,18$ } $p=0,08$ Recupero motorio braccio (BRS)

	3) Funzionalità polso (FMA) -post treatment (4w) MT mean change: 3 (1-4) p<0,001 CG: mean change: 0 (0-2) p=0,06	p<0,001	-post treatment (4w) MT mean change: 0 (0-4) p=0,02 CG: mean change: 0 (-1 -4) p=0,25	p=0,25
	Funzionalità mano (FMA) -post treatment (4w) MT mean change: 3 (0-6) p<0,001 CG: mean change: 0 (0-3) p=0,18		4) Autonomia (motor FIM) -post treatment (4w) MT mean change: 3 (0-7) p=0,01 CG: mean change: 1 (0-7) p=0,01	
			5) Spasticità (MAS) -post treatment (4w) MT mean change: 0 (-2 1) p=0,12 CG: mean change: 0 (-1 0) p=0,15	p=0,17

Risultati riportati come Mean (standard deviation) in Cacchio 2009b, Sarkar 2016

Risultati riportati come Mean (IC 95%) in Moseley 2004, Vural 2016

Abbreviazioni: MT= Mirror Therapy; CG= Control group

Sintesi dei risultati

Graded Motor Imagery (GMI). Non è stato possibile fornire una sintesi quantitativa dei risultati dal momento che i dati numerici non sono riportati nei due studi. Se confrontiamo i risultati ottenuti dalla GMI rispetto le sole cure riabilitative standard troviamo che i due approcci sono similmente efficaci nel post-trattamento mentre nel follow-up il gruppo che ha eseguito anche la GMI ha ottenuto dei risultati migliori nel mantenimento dei benefici sul dolore. Invece, confrontando la GMI con un trattamento esclusivamente farmacologico, i risultati sono statisticamente migliori sia nel post trattamento che nel medio termine (6 settimane di follow up). I risultati relativi alla riduzione del dolore a 12 settimane e a 6 mesi oltre ad essere statisticamente significativi sono anche clinicamente importanti (riduzione VAS >30mm).

Tra gli outcome secondari di nostro interesse è stato analizzato all'interno dello studio Moseley 2004 la riduzione del gonfiore della mano affetta con risultati statisticamente significativi.

La qualità delle evidenze riguardo ad una maggiore efficacia di in trattamento che comprende la GMI rispetto al solo trattamento medico e riabilitativo standard si attesta come bassa a causa del ridotto numero di studi.

Mirror therapy (MT).

Si fornisce una presentazione a tabella della sintesi dei risultati in calce al paragrafo.

Gli studi che hanno indagato la MT nel trattamento della CRPS sono cinque; in tutti i casi si confronta un controllo costituito da cure mediche e riabilitative (sempre presenti esercizi attivi, in un caso si specifica l'utilizzo di terapia occupazionale e riabilitazione neuromotoria(25)) con un gruppo sperimentale in cui si aggiunge il trattamento di MT.

Raggruppando i loro risultati è emersa una differenza significativa, nel post-trattamento, sia nella riduzione del dolore a riposo (NRS 0-10) MD: 2,57 (95% CI 3,01 to 2.13, P < 0.001, 108 partecipanti, 3 trials) che nel dolore in movimento MD: 3.09 (95% CI 3,57 to 2.61, P < 0.001, 78partecipanti, 2 trials). I dati del follow up a 6 mesi provengono esclusivamente dallo studio Cacchio 2009b nel quale il risultato è significativo sia per il dolore a riposo che in movimento (p<0.001).

Il miglioramento medio del dolore è clinicamente importante sia a riposo che in movimento nel post-trattamento, mentre nel follow-up lo è solo il dolore in movimento.

Riguardo alla funzionalità, il miglioramento nel gruppo sperimentale è significativo sia nel breve termine SMD: 1,89 (95% CI 1,35 to 2,44, p < 0.001, 78partecipanti, 2 trials) che nel lungo termine (Cacchio 2009b MD 2.20 p<0,001).

La qualità delle evidenze riguardo all'utilizzo della MT è moderata per la riduzione del dolore a breve termine e bassa per tutti gli altri campi analizzati.

Riguardo alla riduzione nell'edema, analizzata in due studi, non si è potuto realizzare una sintesi quantitativa dei risultati, dal momento che Cacchio 2009a non fornisce dati numerici. Dai risultati dello studio Sarkar 2018 non si evidenzia un'efficacia del trattamento sulla riduzione del gonfiore.

I risultati relativi al miglioramento della dispercezione corporea riportati da Kotiuk 2018 sono significativi ma, considerata la bassa qualità metodologica e l'imprecisione con cui è realizzato lo studio, le evidenze fornite hanno una qualità molto bassa.

Domanda: MT rispetto a standard care per CRPS t1

Referenze: Cacchio 2009a, Cacchio 2009b, Vural 2016, Sarkar 2018,

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto	Qualità delle evidenze
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	MT	standard care	Differenza tra medie (MD) (95% CI)	
Dolore a riposo post-trattamento (valutato con: VAS 0-10)										
3	studi randomizzati	non importante ^a	non importante ^b	non importante ^c	serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	49	59	MD: 2.57 (3.01, 2.13) p<0,001	⊕⊕⊕○ MODERATA
Dolore in movimento dopo trattamento (valutato con: VAS -10)										
2	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante ^c	molto serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	34	44	MD: 3.09 (3.57, 2.61) p<0,001	⊕○○○ MOLTO BASSA
Dolore a riposo follow up 6m (valutato con: VAS 0-10)										
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante ^c	molto serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	24	24	MD: 3.50 (4.47, 2.53) p<0,001	⊕○○○ MOLTO BASSA
Dolore in movimento follow-up 6 m (valutato con: VAS 0-10)										
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante ^c	molto serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	24	24	MD: 3.60 (4.49, 2.71) p<0,001	⊕○○○ MOLTO BASSA
Funzionalità post-trattamento (valutato con: WMFT, FMA)										
2	studi randomizzati	non importante ^a	non importante ^b	non importante ^c	molto serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	39	39	SMD: 1.89 (1.35, 2.43) p<0,001	⊕⊕○○ BASSA
Funzionalità follow-up (valutato con: WMFT (1-5))										
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante ^c	molto serio ^d	bias di pubblicazione fortemente sospetto, effetto grande	24	24	MD: 2.20 (1.80, 2.60) p<0,001	⊕○○○ MOLTO BASSA

Spiegazioni

a. Rischio di distorsione non importante se più del 25% dei partecipanti provengono da studi a basso RoB, rischio molto serio se più del 25% dei partecipanti provengono da studi ad alto rischio di RoB

b. Rischio di mancanza di riproducibilità dei risultati non importante I² <25%

c. Rischio di mancanza di generalizzabilità dei risultati non importante se la percentuale di partecipanti non provenienti dalla popolazione o dall'intervento target è <25%

d. Rischio di precisione serio se numero di partecipanti inferiore a 200, molto serio se numero di partecipanti inferiore a 100

Rischio di Bias tra gli studi

Analizzando i risultati degli studi e relativi *funnel-plot* emerge che tutti i trials pubblicati sull'argomento sono di piccole dimensioni e riportano risultati significativi a favore del gruppo sperimentale. Inoltre, dalla ricerca di studi non pubblicati effettuati sulla piattaforma CENTRAL sono stati trovati due studi

non recenti avviati ma mai pubblicati (Schreuders 2014, NTR530 2005). Per questi motivi il rischio che i risultati della nostra analisi siano influenzati da un bias di pubblicazione è molto alto.

Analisi aggiuntive

- Le analisi di consistenza effettuata sugli studi inclusi raggruppati per tipo di outcome e *time point* di valutazione hanno determinato un'eterogeneità trascurabile in ogni gruppo.
- Non sono state effettuate analisi statistiche per sottogruppi data la ridotta quantità di studi e la concordanza nei risultati tra gli stessi.
- Le analisi di sensibilità utilizzando il modello ad effetti fissi hanno ottenuto risultati sovrapponibili a quelle svolte utilizzando il modello ad effetti casuali data la ridotta eterogeneità tra gli studi.

Discussione

Sintesi delle evidenze

GMI. Le analisi svolte hanno portato ad evidenze di bassa o molto bassa qualità riguardo ad una maggiore efficacia del trattamento comprendente la GMI rispetto al solo trattamento medico e riabilitativo nei pazienti affetti da CRPS t1.

In particolare, il trattamento sperimentale ha dei risultati statisticamente e clinicamente significativi, in termine di riduzione del dolore e miglioramento della funzionalità, nel follow up a medio lungo termine (un mese e mezzo e sei mesi). Questi risultati provengono da uno studio di buona qualità metodologica ma che prendeva in considerazione una coorte mista di pazienti (non solo CRPS) ed uno di bassa qualità.

Riguardo ai risultati relativi ad outcome secondari, come la riduzione dei segni vascolari e cutanei tipici della sindrome, sono stati analizzati solo i risultati dello studio Moseley 2004 che, seppur statisticamente significativi, non sono sufficienti a fornire evidenze concrete sull'efficacia della GMI. Non abbiamo nessun dato riguardo all'effetto sulla qualità di vita dei pazienti

La popolazione a cui fanno riferimento i risultati della nostra analisi è quella di CRPS t1 secondaria a traumi ortopedici, prevalentemente fratture di polso, non sono presenti studi riguardo all'eziologia neurologica.

MT. Sono stati analizzati 5 studi che si sono occupati dell'efficacia della MT in partecipanti con CRPS t1. Tutte le analisi svolte hanno portato a risultati significativi nei due outcome primari sia a breve che a lungo termine. La qualità delle evidenze è prevalentemente bassa o molto bassa. L'unico outcome sul quale si è raggiunto un risultato di moderata qualità è la riduzione del dolore a riposo nel post-trattamento, che rispetto alle altre analisi non ha subito il declassamento dovuto all'insufficiente numero di studi e all'altro rischio di distorsioni.

Riguardo agli outcome secondari di nostro interesse sono stati indagati la riduzione dell'edema e dei sintomi di dispercezione corporea. Per quanto riguarda la riduzione del gonfiore i risultati non raggiungono la soglia della significatività statistica, mentre i risultati relativi alla riduzione della dispercezione corporea sono significativi ma riportati da un solo studio ad alto rischio di Bias. Entrambi i risultati sono inconsistenti e non rappresentano una chiara raccomandazione circa l'utilizzo della MT per la riduzione del gonfiore o dei sintomi di dispercezione corporea.

La durata dei sintomi, negli studi inclusi, spazia dai 3 mesi all'anno e la fase più rappresentata è quella distrofica, anche se questo aspetto non è ben catalogato all'interno degli studi. Non abbiamo informazioni né sulla fase precoce né sui quadri nei quali i sintomi si reiterano oltre l'anno, in particolare in questi ultimi la letteratura ci parla di quadri prognosticamente peggiori nei quali potrebbe essere utile conoscere se la MT può avere ancora efficacia.

La popolazione analizzata nei trial ha una diagnosi di CRPS con eziologia mista ortopedica e neurologica. Nonostante questa differenza importante i risultati riportati hanno grandezze simili, pertanto queste evidenze sono applicabili sia nei quadri di sindrome spalla-mano di origine neurologica che nelle sindromi scaturite in seguito a traumi ortopedici, in particolare di polso e mano. Nelle precedenti revisioni non era stata svolta un'analisi quantitativa dei risultati a causa del ridotto numero di studi presenti in letteratura fino a quattro anni fa. Gli studi più recenti tendono a confermare l'ipotesi di un'efficacia del trattamento MT + cure standard se confrontato con le sole cure standard, costituite da farmaci e fisioterapia (in molti casi solo esercizi attivi). Gli studi analizzati sono, tuttavia di piccole dimensioni e tendenzialmente di qualità metodologica dubbia, pertanto non è stato possibile raggiungere evidenze di buona qualità.

Complessivamente i risultati riportati dagli studi analizzati sono a favore dell'utilizzo delle due terapie in aggiunta alla terapia medica e riabilitativa di base, le dimensioni dell'effetto sono sufficientemente grandi da dare una rilevanza clinica oltreché statistica ai risultati. La popolazione sulle quali le analisi ci forniscono maggiori indicazioni è costituita da CRPS subacuta-cronica (II stadio) insorta in seguito ad evento neurologico o frattura, prevalentemente in pazienti di mezza età (media: 53 anni), trattati in setting ambulatoriale. Al contrario sono carenti i dati su pazienti che hanno subito traumi muscoloscheletrici minori e sulla fase acuta/infiammatoria della sindrome.

Limiti

Non si è riusciti a raggiungere evidenze di buona qualità in nessuna analisi svolta principalmente a causa del ridotto numero di studi sull'argomento e ad un rischio di Bias interno agli studi non trascurabile. Altro aspetto importante è l'alto rischio di Bias di pubblicazione sottolineato dalle nostre analisi. Gli studi inclusi sono di piccole dimensioni e tutti riportano risultati significativi, sbilanciando a favore dell'intervento gli outcome della nostra analisi.

Raccomandazioni per la ricerca futura

Si ritiene importante che la ricerca indaghi in futuro i seguenti aspetti:

- RCT in cui si confronta il trattamento sperimentale con quello multimodale, attualmente raccomandato dalle linee guida.
- RCT che indaghino l'effetto delle terapie di rieducazione sensori-motoria in popolazioni di CRPS con eziologia muscoloscheletrica

Conclusioni

Sono presenti prove, seppur di bassa qualità, che un trattamento che comprenda la Graded Motor Imagery e la Mirror therapy abbia una maggiore efficacia rispetto a controlli basati su semplici cure mediche e riabilitative standard sia nella riduzione del dolore che nel miglioramento della funzionalità dell'arto affetto. Non ci sono prove sufficienti per stabilire se abbiano un impatto rilevante sulle manifestazioni cutanee e vascolari della sindrome, né sulla qualità di vita.

Integrando i nostri risultati con le raccomandazioni fornite dalle linee guida internazionali([2,10,12](#)), si può affermare che le terapie di rieducazione sensori-motoria fanno parte delle buone pratiche da introdurre nel trattamento fisico della CRPS ma devono essere contestualizzate in un approccio globale e ritagliato sulle caratteristiche del paziente. In particolare, non deve mancare la valutazione della componente comportamentale e psicologica che possono essere fattore alla base del cronicizzarsi del dolore.

Referenze

1. Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults. *Rheumatology*. 2011;50(10):1739–50.
2. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med (United States)*. 2013;14(2):180–229.
3. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–74.
4. Steinbrocker O, Argyros T g. The Shoulder-Hand Syndrome: Present Status as a Diagnostic and Therapeutic Entity. *Med Clin North Am [Internet]*. 1958;42(6):1533–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)34203-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)34203-1)
5. Oaklander AL, Horowitz SH. The complex regional pain syndrome [Internet]. 1st ed. Vol. 131, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2015. 481–503 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00026-3>
6. de Mos M, de Bruijn AG., Huygen FJPM. The incidence of Complex Refional Pain Syndrome; a population-based study. 2006;10:2006.
7. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ*. 2015;351.
8. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. 1999;81:147–54.
9. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003;13:133–42.
10. Goebel A, Barker C, Turner-Stokes L, Al. E. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. 2018.
11. Vv.Aa. SDRC (Algodistrofia). 2015 Sep;100.
12. Ceruso M, Bartoli F, de Scisciolo G, Fiori G, Giannini F, Guidi G, et al. Linee Guida CRPS Algodistrofia (Sindrome Dolorosa Regionale Complessa) [Internet]. 2017. Available from: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
13. Mercier C, Léonard G. Interactions between pain and the motor cortex: Insights from research on phantom limb pain and complex regional pain syndrome. *Physiother Canada*. 2011;63(3):305–14.
14. Smart KM, Wand BM, O’Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
15. (EPOC) CEP and O of C. Data collection form. EPOC Resources for review authors. 2017. p. 11.
16. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0. 2019.
17. Forouzanfar T, Weber WEJ, Kemler M, Van Kleef M. What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain*. 2003;19(5):281–5.
18. Ryan R. Heterogeneity and subgroup analyses in Cochrane Consumers and Communication Group reviews: planning the analysis at protocol stage. <http://cccr.org.cochrane.org>. 2016.
19. Cacchio A, De Blasis E, Necozone S, Di Orio F, Santilli V. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. Vol. 361, *New England Journal of Medicine*. Massachussetts Medical Society; 2009. p. 634–6.
20. Cacchio A, De Blasis E, De Blasis V, Santilli V, Spacca G. Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009

- Oct;23(8):792–9.
21. Kotiuk V, Burianov O, Kostrub O, Khimion L, Zasadnyuk I. The impact of mirror therapy on body schema perception in patients with complex regional pain syndrome after distal radius fractures. *Br J Pain*. 2019;13(1):35–42.
 22. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: A randomised controlled trial. *Pain*. 2004;108(1–2):192–8.
 23. Moseley GL. Graded motor imagery for pathologic pain A randomized controlled trial [Internet]. 2006. Available from: www.neurology.org
 24. Sarkar B, Goswami S, Mukherjee D, Basu S. Efficacy of Motor Imagery through Mirror Visual Feedback Therapy in Complex Regional Pain Syndrome: A Comparative Study. *Indian J Pain*. 2019;33(2).
 25. Pervane Vural S, Nakipoglu Yuzer GF, Sezgin Ozcan D, Demir Ozbudak S, Ozgirgin N. Effects of Mirror Therapy in Stroke Patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2016;97(4):575–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.008>

Appendici

Appendice A: Strategie di ricerca

1) Pubmed 13/04/20

#1	(((((crps[Title/Abstract]) OR complex regional pain syndrome[Title/Abstract]) OR causalgia[Title/Abstract]) OR reflex sympathetic dystrophy[Title/Abstract]) OR rsd[Title/Abstract]) OR sudeck's atrophy[Title/Abstract]) OR shoulder-hand syndrome[Title/Abstract]) OR crps complex regional pain syndromes[MeSH Terms]) OR reflex sympathetic dystrophy[MeSH Terms]) OR causalgia[MeSH Terms]) OR algodystrophy[Title/Abstract]	22390
#2	((((mirror therapy[Title/Abstract]) OR mirror visual feedback[Title/Abstract]) OR mirror box[Title/Abstract]) OR graded motor imagery[Title/Abstract]) OR motor imagery[Title/Abstract])	3046
#3	1 AND 2	76
#4	3 AND [Publication type: "Randomized Controlled Trial"]	8

2) CENTRAL 13/04/20

Search Name: Search strategy 3

Last Saved: 13/04/2020 13:09:15

Comment: 36 studi

ID	Search
#1	(graded motor imagery):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	(mirror):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	("complex regional pain syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#3 and #2
#5	#3 and #1
#6	#4 or #5

3) PEDro 13/04/20

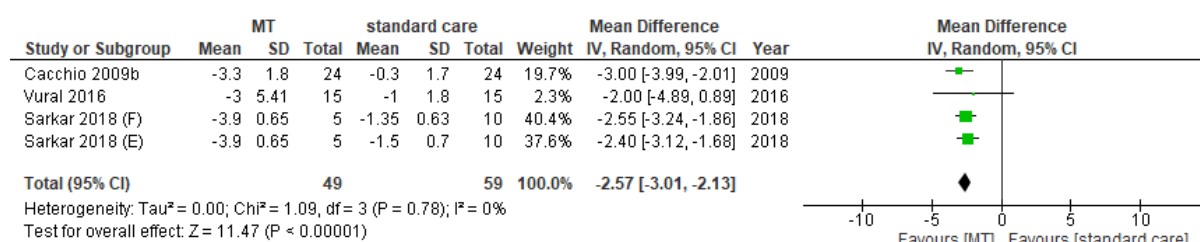
#1 "complex regional pain syndrome" mirror

#2 "complex regional pain syndrome" "graded motor imagery"

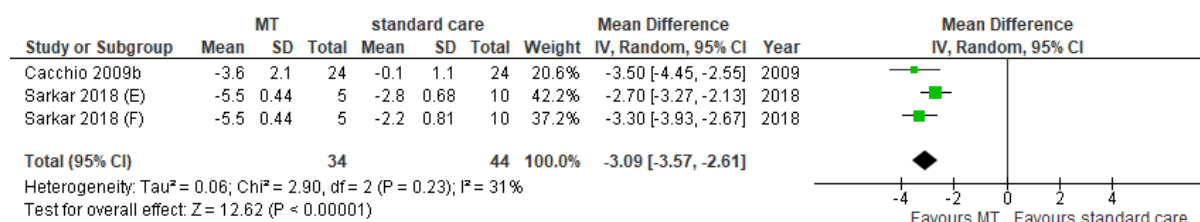
#3 1 or 2

Appendice B: Analisi statistiche

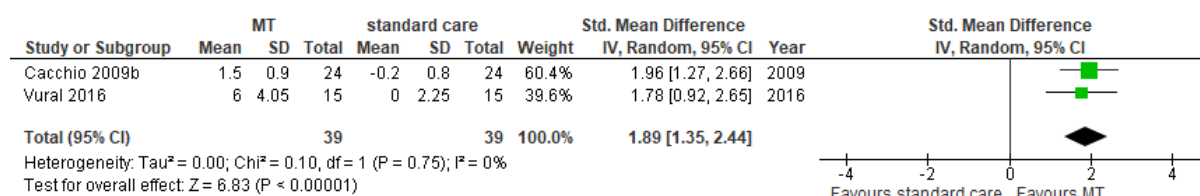
Forest plot of comparison: 1 MT vs others, outcome: 1.1 Pain at rest after treatment.



Forest plot of comparison: 1 MT vs others, outcome: 1.3. Pain on movement after treatment.



Forest plot of comparison: 1 MT vs others, outcome: 1.5 Function after treatment.



Appendice C: Studi inclusi

Informazioni generali	Study ID: Cacchio 2009 a				
	DOI: 10.1056/NEJMc0902799				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 in seguito a stroke	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy	☒	☐	☐
	Confronto	Mental imagery, covered mirror	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Primario: intensità dolore (VAS) Secondario: funzionalità (Wolf motor-function test) allodinia indotta da sfregamento(?), edema (?)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☒		ESCLUSO ☐		
	Note:				

Metodi	Design: RCT con tre gruppi paralleli, questo tipo di design è valido fino alla quarta settimana di trattamento. Inseguito avviene uno spostamento di alcuni partecipanti dai gruppi di controllo al gruppo MT senza che fosse descritto nel design dello studio e senza randomizzazione, delle osservazioni riportate in questa seconda parte del report non si terrà conto. Data e luogo: Italia, date di inizio e fine non riportate Setting: Non riportato Interventi: mirror therapy vs covered mirror therapy e motor imagery
Partecipanti	Numero di partecipanti: 24 (8 per gruppo). Tipo di evento scatenante: stroke (AS affetto). Criteri diagnostici: Bruehl 1999 (CRPS I). Caratteristiche di baseline: Non riportate adeguatamente, l'unica informazione riguarda l'intensità di dolore che è simile nei due gruppi $p=0,71$ Criteri di inclusione: 1. Stroke con emiparesi Non riportati adeguatamente Criteri di esclusione: Non riportati adeguatamente.
Interventi	I partecipanti sono stati sottoposti a 4 settimane di terapia. Non abbiamo nessun'informazione su quali altre terapie svolgessero i partecipanti oltre a quelle di studio. Mirror therapy (N = 8) Componenti dell'intervento: Mentre osservavano l'immagine riflessa dell'arto sano, i partecipanti eseguivano movimenti prossimali e distali con l'arto colpito Dosaggio: 30 minuti per sessione Frequenza di somministrazione: quotidiana per 4 settimane Somministratore: non riportato. Cover mirror (N = 8) Componenti dell'intervento: i partecipanti svolgevano gli stessi movimenti con stessa frequenza e dosaggio ma rivolti verso uno specchio coperto. Somministratore: non riportato Mental imagery (N = 8) Nessun'informazione riportata
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline e dopo le 4 settimane di trattamento. Outcome primario: 1. Intensità del dolore self-rated durante il movimento riportata su 100mm VAS, con il valore più alto che corrisponde al peggior dolore. Outcome secondari 1. Funzionalità misurata con Wolf Motor Function Test (WMFT)

	2. Alodinia indotta da sfregamento (metodo di valutazione non riportato) 3. edema (metodo di valutazione non riportato).
Notes	Fonte di finanziamento: non riportata Dichiarazione d'interesse: non riportata

Informazioni generali
Study ID: Cacchio 2009 b
DOI: 10.1056/NEJMc0902799

Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 in seguito a stroke	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy	☒	☐	☐
	Confronto	covered mirror (sham)	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Primario: intensità dolore a riposo e in movimento (VAS), intensità allodinia causata dallo sfregamento (VAS) Secondario: funzionalità (Wolf motor-function test) qualità del movimento (MAL)	☒	☐	☐
INSCLUSO ☒		ESCLUSO ☐			
Note:					

Metodi	Design: RCT a singolo cieco con due gruppi paralleli Data e luogo: Italia, da ottobre 2000 a dicembre 2006 Setting: Pazienti ricoverati e ambulatoriali in un centro di riabilitazione Interventi: mirror therapy or covered mirror therapy
Partecipanti	Numero di partecipanti: 48 (24 per gruppo). Tipo di evento scatenante: stroke (AS affetto). Criteri diagnostici: Bruehl 1999 (CRPS I). Caratteristiche di baseline: - conventional stroke rehabilitation plus mirror therapy: - o media (SD) età = 57,9 (9,9) anni; femmine: maschi = 13:11; - o durata media CRPS (SD): 2,8 (1,3) mesi; - conventional stroke rehabilitation plus placebo control: - o media (SD) età = 58,8 (9,4) anni; femmine: maschi = 13:11; - o durata media CRPS (SD): 2,6 (1,5) mesi;

	Criteri di inclusione: - Primo episodio di stroke unilaterale con emiparesi avvenuto negli ultimi 6 mesi; - Dolore all'AS maggiore di 4 su una scala VAS Criteri di esclusione: - Infiltrazioni alla spalla negli ultimi 6 mesi o uso di corticosteroidi sistemici nei precedenti 4 mesi; - Presenza di un'altra ovvia spiegazione per il dolore; - Precedente chirurgia a spalla o collo; - Condizioni mediche serie e non stabilizzate; - Afasia, disturbi cognitive o visivi che possono interferire con i test o i trattamenti; - Prove di recente abusi di alcool o droghe o depressione severa.
Interventi	I partecipanti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a 4 settimane (5 sedute di un'ora a settimana) di riabilitazione convenzionale per stroke che comprendeva: tecniche di riabilitazione neuro-cognitiva, terapia occupazionale e logopedia (se necessario) Riabilitazione convenzionale + mirror therapy (N = 24) Componenti dell'intervento: I partecipanti sedevano con uno specchio posizionato tra le braccia, perpendicolare alla linea mediana, con l'arto sano rivolto verso la superficie riflettente e con l'arto paretico nascosto alla vista. Essi osservavano l'immagine riflessa dell'arto sano e nel mentre eseguivano flessione-estensioni di spalla, gomito e polso e pronosupinazioni di avambraccio. Dosaggio: 30 minuti per sessione per le prime due settimane, 1 ora per sessione per le seguenti due Frequenza di somministrazione: 5 volte a settimana per 4 settimane Somministratore: fisioterapista Riabilitazione convenzionale più placebo (N = 24) Componenti dell'intervento: i partecipanti svolgevano gli stessi movimenti con stessa frequenza e dosaggio ma rivolti verso uno specchio coperto. Somministratore: fisioterapista
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, dopo 1 settimana e dopo 6 mesi dal termine del trattamento. Outcome primario: 2. Intensità del dolore self-rated durante il movimento di flessione riportata su 100mm VAS, con il valore più alto che corrisponde al peggior dolore. (localizzazione del dolore non riportata). 3. Intensità del dolore self-rated a riposo riportata su 100mm VAS. (localizzazione riportata) 4. Allodinia indotta da sfregamento valutata per mezzo di tre sfregamenti sull'area di maggior dolore, riportando l'intensità di dolore su scala VAS di 10 cm con 0 "nessun dolore" e 10 "il peggior dolore mai avuto". Outcome secondari 4. Funzionalità dell'AS misurata con Wolf Motor Function Test (WMFT). Punteggi da 0 a 5, punteggi alti indicano performance peggiori 5. Velocità di esecuzione dei compiti con l'AS misurata con WMFT. Misurata in secondi, punteggi maggiori indicano performance peggiori. 6. Qualità del movimento valutata con apposito item della Motor Activity Log (MAL), per valutare quanto bene i partecipanti utilizzano l'AS in 30 attività di vita quotidiana. Punteggi da 0 a 5, punteggi più alti indicano prestazioni migliori.
Notes	Fonte di finanziamento: non riportata

	Dichiarazione d'interesse: non riportata			
Informazioni generali	Study ID: Kotiuk 2018 DOI: doi.org/10.1177/2049463718782544			
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?	
			SI	No Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐
	Partecipanti	CRPS 1 inseguito a frattura di radio distale	☒	☐
	Intervento	Mirror therapy + esercizi + farmaci	☒	☐
	Confronto	Esercizi + farmaci	☒	☐
	Misure di outcome	Percezione corporea (The Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale)	☒	☐
	INCLUSO ☒		ESCLUSO ☐	
	Note: Il criterio "outcome" è solo parzialmente soddisfatto in quanto lo studio non riporta nessuno degli outcome ritenuti di primaria importanza per la revisione, è stato comunque incluso perché si ritiene che il disturbo di percezione corporea sia un elemento tipico della CRPS.			
Metodi	Design: RCT con due gruppi paralleli. Data e luogo: Ucraina date non riportate Setting: Servizio ospedaliero di riabilitazione Interventi: Mirror Therapy (MT), Esercizi			
Partecipanti	Numero di partecipanti: 50 (30 nell'intervento 20 nel controllo). Tipo di evento scatenante: Frattura di radio distale Criteri diagnostici: Non riportato Caratteristiche di baseline: L'autore riporta solo i valori di baseline degli outcome oggetto di studio mentre nessun'informazione riguardo le caratteristiche dei partecipanti è fornita Criteri di inclusione: - Frattura distale di radio entro 3 anni Criteri di esclusione: - cause di CRPS che potrebbero necessitare di trattamento chirurgico (non chiaro) - mancanza di adeguata collaborazione con il paziente			

	-mancanza di effetti soddisfacenti dal trattamento farmacologico tanto da necessitare un cambio nel regime terapeutico I criteri di esclusione sia per la loro natura che per la loro posizione nel testo fanno sospettare che siano stati scelti a posteriori e che abbiamo determinato l'esclusione di partecipanti dopo la randomizzazione
Interventi	MT + esercizi+ farmaci (N = 30) Componenti dell'intervento di MT: La MT è stata somministrata solamente all'arto affetto (avambraccio e mano) che era disposto all'interno di una scatola (36x36x47 cm) con una superficie riflettente sul lato rivolto verso l'arto sano. Ai pazienti veniva richiesto di eseguire movimenti con entrambi gli arti superiori osservando attentamente il riflesso dell'arto sano e di accettare l'illusione data dallo specchio. Questi movimenti includevano: ab-adduzione dita, ab-adduzione e flesso-estensione polso, prono-supinazione avambraccio. La velocità dei movimenti era a discrezione dei partecipanti. Quali fossero gli altri esercizi somministrati non è riportato. Dosaggio: 10 minuti a sessione una o due volte al giorno a discrezione del partecipante Frequenza di somministrazione: ogni giorno per sei settimane si è accettato una sospensione momentanea dell'esercizio domiciliare fino a sette giorni consecutivi. Somministratore: prima somministrazione da parte di un medico ricontrollata dopo tre giorni e poi gestito a casa. Esercizi+farmaci (N = 20) Componenti dell'intervento: Nessun'indicazione sugli esercizi somministrati. La terapia farmacologica consisteva in: gabapentin 300 mg tre volte al giorno, dexketoprofen al bisogno e farmaci vasoattivi per bocca.
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline dopo tre giorni e al termine delle 6 settimane di trattamento. 5. Intensità dei sintomi di dispercezione corporea: The Bath CRPS Body Perception Disturbance Scale, punteggi divisi in 8 parti: 0-10 per le prime 4 sezioni e la sezione 6b, 0-4 per la sezione 5, 0-1 per la sezione 6b, 0-2 per la sezione 7. Totale 54 punti con punteggi maggiori che indicano una severità maggiore del disturbo.
Notes	Fonte di finanziamento: Nessuna fonte di finanziamento Dichiarazione d'interesse: L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse

Informazioni generali	Study ID: Moseley 2004 DOI:10.1016/j.pain.2004.01.006
------------------------------	---

Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 dopo frattura di polso	☒	☐	☐
	Intervento	Graded motor imagery	☒	☐	☐
	Confronto	Gestione medica in corso	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Dolore (NPS), gonfiore (circonferenza base II e III dito)	☒	☐	☐
INSCLUSO ☒			ESCLUSO ☐		

	Note:
Metodi	Design: RCT a singolo cieco con due gruppi paralleli con crossover del gruppo di controllo dopo le 12 settimane di trattamento. Non potendosi considerare un design a cross-over completo o studio è stato analizzato come a gruppi paralleli solo fino al momento del cross-over Data e luogo: Australia date non riportate Setting: Reparto di fisioterapia Interventi: Graded motor imagery (GMI) vs gestione medica in corso
Partecipanti	Numero di partecipanti: 13 (7 nel gruppo d'intervento e 6 nel controllo). Tipo di evento scatenante: frattura di polso Criteri diagnostici: Bruehl 1999 (CRPS I). Caratteristiche di baseline: - GMI - o media (SD) età = 35 (15) anni ; femmine:maschi = 5:2; - o durata media CRPS (SD): 51 (18) settimane; - gestione medica in corso - o media (SD) età = 38 (14) anni ; femmine:maschi = 4:2; - o durata media CRPS (SD): 65 (19) settimane; Criteri di inclusione: - Frattura di polso senza complicanze avvenuta almeno 6 mesi prima Criteri di esclusione: - Eseguito in precedenza blocco regionale simpatico - Qualsiasi altro dolore o patologia di AS - Qualsiasi disturbo neurologico o motorio compresa la dislessia e l'incapacità di eseguire un compito di denominazione rapida - Problemi di vista - Psicopatologia diagnosticata - Qualsiasi strategia analgesica invasiva - Vivere distante all'area metropolitana contigua all'ospedale
Interventi	GMI (N = 7) Componenti dell'intervento: 1. Fase di riconoscimento della lateralità (2 settimane): i partecipanti seduti al computer, osservano una sequenza random di 6 fotografie di mani destre e sinistre in diverse posizioni, quindi devono identificare se l'immagine visualizzata corrisponda ad una mano destra o sinistra premendo un apposito tasto sulla tastiera. Una volta istruiti i partecipanti devono ripetere il compito a casa; 2. Fase di immaginazione dei movimenti (2 settimane) i: i partecipanti mentre osservano una sequenza casuale di 28 immagini riferite all'arto affetto devono immaginare di muovere il proprio arto per imitare la posizione visualizzata nella foto, per tre volte; 3. Fase di mirror therapy (2 settimane): usando una mirror box, che nasconde alla vista l'arto affetto ma permette al partecipante di vedere un'immagine riflessa dell'arto sano, i partecipanti osservano una sequenza di 20 foto dell'arto affetto e sono istruiti ad adottare la

	postura visualizzata con entrambe le mani. Si è data consegna di osservare con attenzione l'immagine riflessa dallo specchio. Dosaggio: Le prime due fasi venivano ripetute tre volte l'ultima dieci volte. Frequenza di somministrazione: Ogni ora per due settimane a fase Somministratore: non riportato Gestione medica in corso (N = 6) Componenti dell'intervento: - Nessuna limitazione al trattamento - Ai partecipanti è stato richiesto di non cambiare terapia o dosaggio e riportato ogni nuovo trattamento ricevuto; - Terapia fisica (2 o 3 sessioni a settimana) comprendente mobilizzazione passiva e attiva dell'arto, desensibilizzazione e idroterapia; - 1 partecipante ha svolto manipolazioni chiropratiche e agopuntura; 1 consulenza psicologica
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, dopo 2 settimana e dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento, alla fine del trattamento e 6 settimane dopo la fine del trattamento (12 settimane totali). L'autore non ha stabilito un outcome primario. 6. Dolore neuropatico misurato con la Neuropathic pain scale (NPS), con attenzione rivolta ai 2 giorni precedenti; 7. Edema, valutato attraverso i valori medi della circonferenza alla base del II e III dito, misurato con un nastro per la misurazione della mano 8. Tempo medio di risposta per il riconoscimento della lateralità durante la proiezione random di 56 immagini raffiguranti mani destre e sinistre
Notes	Fonte di finanziamento: Clinical Research Fellowship from the National Health and Medical Research Council of Australia ID 210348. Dichiarazione d'interesse: non riportata

Informazioni generali	Study ID: Moseley 2006				
	DOI: 10.1212/01.wnl.0000249112.56935.32				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	51 pazienti di cui 37 con CRPS 1	☒	☐	☐
	Intervento	Graded motor imagery	☒	☐	☐
	Confronto	Gestione medica/riabilitativa	☒	☐	☐
	Misure di outcome	-Funzionalità (NRS), Dolore (VAS, Mc Gill questionnaire)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☒		ESCLUSO ☐		
	Note:				

Metodi	Design: RCT a singolo cieco con due gruppi paralleli. Questo trial reclutava partecipanti con CRPS1 oppure con dolore da arto fantasma. Al fine della revisione sono stati presi in considerazione solo i dati provenienti dal sottogruppo CRPS1 Data e luogo: Australia date non riportate Setting: Non riportato Interventi: Graded motor imagery (GMI) vs gestione medica+fisioterapia
Partecipanti	Numero di partecipanti: 37 (17 nel gruppo d'intervento e 20 nel controllo). Tipo di evento scatenante: misto riguardanti sia arti inferiori che superiori: 14 fratture, 15 lesioni dei tessuti molli, 2 release del tunnel carpale, 2 nel sito di venipuntura, 2 amputazioni di dita, 2 sindromi del tunnel carpale, 1 infezione dell'unghia Criteri diagnostici: Bruehl 1999 (CRPS I). Caratteristiche di baseline: - GMI - o media (SD) età = 45 (14) anni; femmine:maschi = 11:6; - o durata media CRPS (SD): 14 (10) mesi; - gestione medica in corso e fisioterapia - o media (SD) età = 41 (14) anni; femmine:maschi = 15:5; - o durata media CRPS (SD): 12 (8) mesi; Criteri di inclusione: - CRPS 1 diagnostica ad un arto inferiore o superiore Criteri di esclusione: - Qualsiasi altro dolore o patologia all'arto affetto - Qualsiasi disturbo neurologico, psichiatrico o motorio. - Problemi di vista - Dislessia - Qualsiasi strategia analgesica invasiva - Vivere fuori dall'area metropolitana contigua all'ospedale
Interventi	GMI (N = 7) Componenti dell'intervento: - Fase di riconoscimento della lateralità (2 settimane): i partecipanti seduti al computer, osservano una sequenza random di fotografie (in base al genere) di mani destre e sinistre (per partecipanti con AS affetto) o di piedi destri e sinistri (per partecipanti con AI affetto) in diverse posizioni e allineamenti, quindi devono identificare se l'immagine visualizzata corrisponda ad un arto destro o sinistro premendo un apposito tasto sulla tastiera. - Fase di immaginazione dei movimenti (2 settimane) i: ai partecipanti, mentre osservano una sequenza casuale di immagini riferite ad entrambi gli arti, è richiesto di immaginare di muovere il proprio arto per imitare la posizione visualizzata nella foto, per due volte; - Fase di mirror therapy (2 settimane): usando una mirror box, che nasconde alla vista l'arto affetto ma permette al partecipante di vedere un'immagine riflessa dell'arto sano, i partecipanti osservano una sequenza di immagini e sono istruiti ad adottare la postura visualizzata con entrambi gli arti, usando movimenti lenti e senza dolore.

	Dosaggio: Ognuna delle tre fasi prevedeva un dosaggio con carichi crescenti modificando la difficoltà dei compiti Frequenza di somministrazione: Ogni ora Somministratore: non riportato Fisioterapia e gestione medica in corso (N = 6) Componenti dell'intervento: non riportate Dosaggio: non riportato Frequenza di somministrazione: minimo una volta a settimana con un programma domiciliare da eseguire ogni ora. Somministratore: fisioterapisti				
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, al termine delle sei settimane di trattamento e sei mesi dopo il termine del trattamento. 9. Funzionalità auto-valutata nell'esecuzione di 5 azioni o compiti a scelta utilizzando una NRS su base 0-10; 10. Intensità media del dolore nei precedenti due giorni misurata su VAS di 100mm; 11. Dolore: McGill Questionnaire				
Notes	Fonte di finanziamento: Non riportata Dichiarazione d'interesse: L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse				
Informazioni generali	Study ID: Sarkar 2018 DOI: 10.1016/j.apmr.2015.12.008				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 (criteri IASP)	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy + farmaci + esercizi	☒	☐	☐
	Confronto	Farmaci e Farmaci + esercizi	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Dolore a riposo (NPRS), Dolore in movimento (NPRS), Gonfiore	☒	☐	☐
	INCLUSO ☒		ESCLUSO ☐		
	Note:				
Metodi	Design: RCT a singolo cieco con tre gruppi paralleli. Data e luogo: India date non riportate Setting: Centro di riabilitazione Interventi: Mirror Therapy (MT), Farmaci, Esercizi				
Partecipanti	Numero di partecipanti: 30 (10 per gruppo).				

	Tipo di evento scatenante: non riportato, coinvolti sia AS che AI Criteri diagnostici: Budapest 2003 (IASP). Caratteristiche di baseline: non riportate, coloro che frequentano il centro riabilitativo sono principalmente uomini e lavoratori. Criteri di inclusione: - CRPS diagnostica con i criteri di Budapest - Età tra 18 e 70 anni - Presentazione dei sintomi per almeno sei mesi e per non più di un anno - Pazienti già trattati con medicine per il dolore neuropatico da almeno 4 settimane Criteri di esclusione: - Radicolopatia o distribuzione dermatomera del dolore - Infezione o cellulite e altre patologie locali - Disturbi del sistema nervoso autonomo - Neuropatie periferiche - Problemi vascolari come insufficienza venosa, trombosi venosa profonda, linfedema ed eritromelalgia.
Interventi	Farmaci (N = 10) In questo gruppo si somministrava la terapia farmacologica (Gabapentin 900mg diviso in tre somministrazioni e Amitriptilina 10 mg al giorno) e i bagni alternati: Componenti dell'intervento bagni alternati: Al paziente si richiedeva di immergere l'arto affetto in acqua fredda e calda alternativamente per 3 e 1 minuto rispettivamente. La procedura durava 15 minuti e iniziava e finiva con l'acqua fredda Dosaggio: sessioni di 15 minuti Frequenza di somministrazione: non riportata Farmaci + Esercizi (N = 10) I partecipanti eseguivano la stessa terapia descritta per il precedente gruppo più gli esercizi. Componenti dell'intervento esercizi: I partecipanti sedevano di fronte ad una tavola con superficie non riflettente che nascondeva alla vista l'arto affetto, si chiedeva di osservare la superficie non riflettente ed eseguire alcuni movimenti con entrambi gli arti contemporaneamente: Arto superiore: flesso-estensione di polso, deviazioni ulnare e radiale di polso, flesso estensione di dita e movimenti di opposizione. Arto inferiore: flessione plantare e dorsale, inversione ed eversione di caviglia, flesso-estensione di dita. Dosaggio: 20 minuti a sessione con due minuti di riposo ogni due di lavoro, due sessioni al giorno Frequenza di somministrazione: ogni giorno per 4 settimane Somministratore: non riportato MT + Esercizi + Farmaci(N = 10) I partecipanti eseguivano la stessa terapia dei gruppi precedenti più l'intervento di mirror therapy.

	Componenti dell'intervento di MT: Al paziente era chiesto di sedere con di fronte una mirro box nel qual doveva inserire l'arto affetto in modo che fosse celato alla vista. Il paziente doveva osservare la superficie dello specchio e presupporre che l'immagine riflessa fosse l'arto affetto nel frattempo eseguire movimenti con l'arto sano in un range pain-free in tutte le direzioni: Arto superiore: flessione-estensione di polso, deviazioni ulnare e radiale di polso, flessione estensione di dita e movimenti di opposizione. Arto inferiore: flessione plantare e dorsale, inversione ed eversione di caviglia, flessione-estensione di dita. Dosaggio: 20 minuti a sessione con 2 minuti di esercizio e due di riposo. Frequenza di somministrazione: due sessioni al giorno per 4 settimane Somministratore: non riportato.
	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, alla prima, alla seconda e alla quarta settimana. 12. Intensità di dolore a riposo: NPRS con 0= nessun dolore 10= peggior dolore 13. Intensità di dolore in movimento: NPRS con 0= nessun dolore 10= peggior dolore 14. Gonfiore dell'arto affetto: misurato con un nastro centimetrato che cingeva ad "8" la parte coinvolta lasciando la "x" sul dorso del piede/mano.
Notes	Fonte di finanziamento: Nessuna fonte di finanziamento Dichiarazione d'interesse: L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse

Informazioni generali

Study ID: Vural 2016

DOI: 10.1016/j.apmr.2015.12.008

Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomised controlled trial	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 in fase distrofica in seguito a stroke	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy	☒	☐	☐
	Confronto	Programma di riabilitazione convenzionale per stroke	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Recupero motorio (Brunnstrom recovery stages), Funzionalità (FIM motoria, Fugl-Meyer Assessment), Spasticità (Modified Ashworth Scale), Intensità di dolore (VAS)	☒	☐	☐
INCLUSO ☒		ESCLUSO ☐			
Note:					
Metodi	Design: RCT a singolo cieco con due gruppi paralleli. Data e luogo: Turchia date non riportate Setting: Centro di riabilitazione				

	Interventi: Mirror Therapy (MT), Riabilitazione convenzionale
Partecipanti	Numero di partecipanti: 30 (15 per gruppo). Tipo di evento scatenante: stroke con AS coinvolto Criteri diagnostici: Veldman 1993 (Reflex sympathetic dystrophy). Caratteristiche di baseline: - MT - o media (SD) età = 68,9 (10,5) anni; femmine : maschi = 7:8; - o durata stroke mediana (min-max): 120 (60-210) giorni; - riabilitazione convenzionale - o media (SD) età = 61,4, (11,9) anni; femmine : maschi = 6:9; - o durata stroke mediana (min-max): 180 (65-240) giorni; Criteri di inclusione: - Primo episodio di stroke con emiplegia avvenuto entro 12 mesi - Presenza concomitante di CRPS 1 in fase intermedia (distrofica) - Punteggio al Mini Mentale test >23 Criteri di esclusione: - Condizione clinica instabile - Problemi di vista - Sublussazione di spalla - Infiltrazione di spalla negli ultimi 6 mesi - Neglect - Presenza di un'altra spiegazione per il dolore di arto superiore - Presenza di altra patologia del SNC - Disfunzioni alla mano dal lato affetto
Interventi	MT + programma di riabilitazione convenzionale (N = 7) Componenti dell'intervento di MT: il paziente sedeva su una sedia di fronte ad un tavolo con sopra uno specchio posizionato verticalmente tra gli arti del paziente. L'arto sano era posizionato dal lato riflettente dello specchio mentre il malato era posizionato all'interno di una scatola che lo nascondeva alla vista. Il paziente era istruito a svolgere con l'arto sano movimenti di flessione-estensione di gomito, polso e dita, prono-supinazione di avambraccio, ab-adduzione di dita. Durante questi movimenti il paziente doveva guardare costantemente lo specchio immaginando di guardare l'arto malato e in più provare ad eseguire gli stessi esercizi con l'arto malato all'interno della scatola (l'autore ha scritto "unaffected" ma probabilmente intendeva "affected"). Dosaggio: 30 minuti al giorno Frequenza di somministrazione: 5 volte a settimana per 4 settimane Somministratore: fisioterapista (lo stesso per tutti i pazienti) Programma di riabilitazione convenzionale (N = 15) Componenti dell'intervento: tecniche di facilitazione neuromotoria, terapia occupazionale, fisioterapia e logopedia (se richiesta) Dosaggio: Da 2 a 4 h al giorno Frequenza di somministrazione: 5 volte a settimana per 4 settimane Somministratore: fisioterapisti
Outcomes	Le misurazioni sono state effettuate alla baseline e al termine delle 4 settimane di trattamento.

	15. Intensità di dolore: VAS con 0= nessun dolore 10= peggior dolore 16. Recupero motorio: Brunnstrom Recovery Stages (BRS) che misura il livello motorio di mano e braccio utilizzando un punteggio da 1 a 6, punteggi maggiori per prestazioni migliore 17. Funzionalità: Fugl Meyer Assesment (mano e polso): costituito da 12 item (5 per il polso e 7 per la mano) con punteggi 0-3 in cui punteggi maggiori indicano maggiore capacità di svolgere un compito. 18. Funzionalità: FIM motoria 13 items con punteggio da 1 a 7 per valutare l'indipendenza nello svolgimento di alcune ADL con punteggi maggiori per prestazioni più autonome
Notes	Fonte di finanziamento: Nessuna fonte di finanziamento Dichiarazione d'interesse: L'autore dichiara di non avere conflitti d'interesse

Appendice D: Studi esclusi

Studi esclusi dalla revisione alla lettura del full text:

Informazioni generali	Study ID: McCabe 2003 DOI: 10.1093/rheumatology/keg041				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Trial senza Gruppo di controllo ma con fase di controllo	☐	☒	☐
	Partecipanti	CRPS tipo 1	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy	☒	☐	☐
	Confronto	Fase di controllo, movimenti davanti a superficie non riflettente	☐	☒	☐
	Misure di outcome	Pain (VAS), Vasomotor changes (Infrared thermography)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
Note:					

Informazioni generali	Study ID: Lagueux 2017 DOI: 10.1097/AJP.0000000000000522				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Randomized proof of concept study	☐	☐	☒
	Partecipanti	CRPS tipo 1	☒	☐	☐
	Intervento	Graded Motor Imagery + Stimolazione transcranica	☒	☐	☐
	Confronto	Graded Motor Imagery + Stimolazione transcranica sham	☐	☒	☐
	Misure di outcome	Pain (BPI-sf)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		

	Note: Il tipo di confronto non permette di stabilire quale sia l'apporto dato dalla GMI alla terapia
--	--

Informazioni generali	Study ID: Moseley 2005 DOI: 10.1016/j.pain.2004.11.024				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT a singolo cieco	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1 dopo frattura di polso	☒	☐	☐
	Intervento	Graded Motor Imagery (GMI)	☒	☐	☐
	Confronto	GMI	☐	☒	☐
	Misure di outcome	Dolore neuropatico (NPS), Funzionalità autovalutata (NRS)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
	Note: Lo studio indaga i risultati ottenuti all'interno di tre gruppi nei quali si inverte l'ordine delle componenti della GMI: Riconoscimento della lateralità, Immaginazione dei movimenti, Mirror therapy.				

Informazioni generali	Study ID: McGee 2018 DOI: 10.1186/s12891-018-2115-6				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	Protocollo di RCT	☐	☒	☐
	Partecipanti	Donne a rischio di sviluppare CRPS 1 dopo frattura di polso	☐	☒	☐
	Intervento	Graded Motor Imagery (GMI)	☒	☐	☐
	Confronto	Cure standard	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Dolore e funzionalità (PRWHE), Dolore (Mcgill pain questionnaire)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
	Note:				

Informazioni generali	Study ID: Sütbeyaz 2007 DOI: 10.1016/j.apmr.2007.02.034				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT con valutatore cieco	☒	☐	☐
	Partecipanti	Stroke entro 12 mesi	☐	☒	☐
	Intervento	Mirror therapy + cure standard	☒	☐	☐
	Confronto	Sham mirror therapy + cure standard	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Recupero motorio (Brunnstrom stages), spasticità (MAL), abilità nel cammino (FAC), autonomia nelle ADL (motor FIM)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
	Note: Tra i criteri di inclusione dei partecipanti non c'è la diagnosi di CRPS				

Studi esclusi dalla revisione perché disponibile solo il protocollo realizzativo:

Informazioni generali	Study ID: NCT03377504, Data d'inizio : marzo 2017 Titolo ufficiale: Clinical Evaluation of the Effects of Mirror Therapy in Patients With Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type 1 Paese: Turchia				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT single blind con due gruppi in parallelo	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri Budapest) come evento scatenato un trauma ortopedico o intervento chirurgico	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy + cure standard	☒	☐	☐
	Confronto	Cure standard	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Intensità di dolore (NRPS), Forza nella presa (dinamometro), Forza nella pinza laterale (dinamometro), Circonferenza mano, Destrezza mano (Moberg pick up test), Funzionalità mano (Cochin Hand Function Scale), HRQL (Nottingham Health Profile)	☒	☐	☐
INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒			
Note: Report non ancora pubblicato					

Informazioni generali	Study ID: NCT02753335, Data d'inizio : settembre 2016 Titolo ufficiale: A Randomized Trial of Patients With Complex Regional Pain Syndrome Comparing Graded Motor Imagery and Desensitization Versus Simple Desensitization and Changes in Resting-State Connectivity of Cerebral Networks Before and After Treatment. Paese: Norvegia				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT a due gruppi con crossover a singolo cieco	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri IASP Budapest) come evento scatenato un trauma ortopedico	☒	☐	☐
	Intervento	Mirror therapy + Desensibilizzazione	☒	☐	☐
	Confronto	Desensibilizzazione	☒	☐	☐

Misure di outcome	Intensità di dolore (VAS), Severità CRPS (criteri diagnostici), Funzionalità (DASH)	☒	☐	☐
INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
Note: Report non ancora pubblicato				

Informazioni generali	Study ID: NCT03937492, Data d'inizio: maggio 2019 Titolo ufficiale: Effectiveness Of Graded Motor Imagery To Prevent Crps In Patients With Distal Radius Fracture After Surgery: A Randomized Controlled Trial Paese: Svizzera				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT a due gruppi con crossover e singolo cieco	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri non specificati) in seguito a frattura di polso	☒	☐	☐
	Intervento	GMI + usual care	☒	☐	☐
	Confronto	Usual care	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Intensità di dolore (McGill Pain Questionnaire), ROM, Funzionalità (Patient-rated wrist/hand evaluation), Forza nella presa (Dinamometro Jamar)	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
Note: Report non ancora pubblicato					

Informazioni generali	Study ID: JPRN-UMIN000029801, Data d'inizio : Novembre 2017 Titolo ufficiale: The effectiveness of Graded Mirror Therapy based on the assessment of mirrored limb perception to the patients with complex regional pain syndrome Paese: Giappone
-----------------------	--

Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT aperto a due gruppi paralleli	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri di Budapest)	☒	☐	☐
	Intervento	GMI	☒	☐	☐
	Confronto	Conventional therapy	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Intensità di dolore	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
Note: Report non ancora pubblicato					

Informazioni generali	Study ID: NTR530, Data d'inizio : Novembre 2005 Titolo ufficiale: Mirror therapy in patients with CRPS I of the upper extremity; a randomized clinical trial. Paese: Olanda				
Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT a singolo cieco con due gruppi paralleli	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri di Bruehl 1999)	☒	☐	☐
	Intervento	MT	☒	☐	☐
	Confronto	Standard therapy	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Intensità di dolore	☒	☐	☐
	INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒		
Note: Report non ancora pubblicato. Considerata la data di registrazione del protocollo si sospetta che lo studio sia stato accantonato o non pubblicato.					

Informazioni generali	Study ID: NCT02667717, Data d'inizio : Gennaio 2016 Titolo ufficiale: Efficacy and Safety of a Learning Program of Self- Rehabilitation Exercises by Mirror Therapy in the Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Limb : a Multicentric Randomized Open Study. Paese: Francia				
-----------------------	--	--	--	--	--

Ammissibilità dello studio	Caratteristiche dello studio	Eligibility criteria	Criteri di inclusione soddisfatti?		
			SI	No	Non chiaro
	Tipo di studio	RCT multicentrico, open label, con due gruppi paralleli	☒	☐	☐
	Partecipanti	CRPS 1(Criteri di Bruehl 1999)	☒	☐	☐
	Intervento	MT + usual care	☒	☐	☐
	Confronto	Usual care	☒	☐	☐
	Misure di outcome	Intensità di dolore (VAS)	☒	☐	☐
INSCLUSO ☐		ESCLUSO ☒			
Note: Report non ancora pubblicato.					