



**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 Pain Neuroscience Education in associazione all'Esercizio**

**Terapeutico nei pazienti con Chronic – Low Back Pain:**

**revisione della letteratura e Metanalisi.**

Candidato:  
Ft Gianluca Pasquato

Relatore:  
Ft OMPT Andrea Pozzi



## SOMMARIO

<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Introduzione.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Materiali e Metodi.....</b>	<b>8</b>
2.1 Protocollo e Registrazione.....	8
2.2 Criteri di eleggibilità.....	8
2.3 Fonti di Informazione.....	8
2.4 Stringa di Ricerca.....	8
2.5 Selezione degli Studi.....	9
2.6 Processo di Raccolta Dati.....	10
2.7 Valutazione del Risk of Bias.....	11
2.8 Metodi di Analisi.....	11
<b>3. Risultati.....</b>	<b>12</b>
3.1 Caratteristiche degli Studi Inclusi.....	13
3.2 Analisi del Risk of Bias.....	21
3.3 Sintesi Quantitativa.....	21
<b>4. Discussioni.....</b>	<b>23</b>
4.1 Limiti degli studi.....	25
4.2 Limiti della Revisione.....	28
<b>5. Conclusioni.....</b>	<b>28</b>
5.1 Implicazioni per la Ricerca.....	29
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>30</b>



## ABSTRACT

**BACKGROUND:** La natura multifattoriale del Chronic-Low Back Pain suggerisce come sia fondamentale, nel processo riabilitativo, rivolgere attenzione all'intervento educativo della persona. Recentemente la letteratura scientifica sta rivolgendo sempre maggior interesse nello studio della Pain Neuroscience Education (PNE), un particolare tipo di educazione che mira a trasferire nel paziente le conoscenze di neurofisiologia del dolore, in maniera tale che possa meglio comprendere la propria condizione di salute. Risulta però ancora poco chiaro se utilizzare questo strumento, in combinazione con strategie terapeutiche di comprovata efficacia come l'Esercizio Terapeutico, porti a un maggior risultato clinico.

**OBIETTIVI:** Attraverso una Revisione Sistemática (RS) degli studi in letteratura, indagare se l'associazione di PNE ed Esercizio Terapeutico nella gestione del Chronic-Low Back Pain, porti a maggiori effetti clinici in termini di riduzione del dolore, disabilità e kinesiophobia, rispetto al solo esercizio.

**METODI:** È stata condotta una revisione sistemática con metanalisi seguendo le linee guida del PRISMA Statement; la ricerca elettronica è stata svolta tra Dicembre 2019 e Marzo 2020 nei database PubMed, PEDro e Google Scholar. Sono stati inclusi RCTs in lingua inglese e di cui è disponibile la versione full-text. Il processo di selezione degli studi è avvenuto mediante lettura di Titolo, Abstract e Full-Text. La successiva analisi del Risk of Bias ha seguito i criteri indicati nell' "HandBook 5.1 Cochrane - Assessing risk of bias in included studies". Tramite il software RevMan è stata effettuata la Metanalisi.

**RISULTATI:** Il processo di selezione ha portato a includere 3 studi, partendo da un numero iniziale di 3252. L'analisi del Risk of Bias ha evidenziato un basso rischio di Bias; la fase di Blinding sembra quella che espone maggiormente gli studi a rischio elevato. L'analisi qualitativa e la metanalisi hanno indagato l'andamento dei parametri dolore, disabilità, kinesiophobia e catastrofizzazione nel breve e nel lungo termine.

**DISCUSSIONI e CONCLUSIONI:** L'integrazione della PNE ha portato a una riduzione statisticamente significativa solo del parametro dolore, nel breve e nel lungo termine. I restanti parametri non raggiungono la significatività statistica ma l'effetto della terapia è clinicamente sbilanciato a favore dell'integrazione della PNE. Uno dei limiti principali della revisione è la bassa numerosità degli studi inclusi; in futuro sono necessari altri lavori per migliorare l'accuratezza dei nostri risultati.

La nostra ricerca ci suggerisce che la Pain Neuroscience Education sia un buono strumento nel trattamento del Chronic Low Back Pain, se associato ad un programma riabilitativo adeguato.

## 1. INTRODUZIONE

Il Dolore di natura Muscoloscheletrica viene identificato dalla IASP come “la conseguenza di un danno traumatico cumulativo, sovraccarico o da stress ripetuto al sistema muscoloscheletrico”<sup>1</sup>. Seguendo un criterio puramente temporale, è possibile suddividerlo in dolore acuto, subacuto e cronico. Tale classificazione prende come riferimento i tempi di guarigione dei tessuti lesionati, e stabilisce in 12-24 settimane il limite entro il quale si dovrebbe verificare la remissione spontanea di un disturbo muscoloscheletrico. Viene definito quindi con “dolore cronico” un dolore che persiste da oltre 3-6 mesi, che perdura perciò oltre il normale tempo di guarigione previsto<sup>2</sup>.

Il Low Back Pain (LBP), con una prevalenza dell’80%, rappresenta il disordine muscoloscheletrico più diffuso nella società odierna e la prima causa di disabilità nei soggetti con meno di 50 anni<sup>3</sup>. Entro 4-6 settimane, la quasi totalità dei soggetti con LBP va incontro a recupero spontaneo, mentre circa nel 10% dei casi questo disturbo tende a cronicizzare<sup>4</sup>. Se da una parte è sempre meno avvalorata l’ipotesi che attribuisce a meccanismi periferici (Bottom-Up) la possibile causa della cronicizzazione<sup>5 6</sup>, dall’altra vi sono sempre maggiori evidenze che attribuiscono primaria importanza **alla plasticità del sistema nervoso centrale** e al ruolo dei **fattori psico-sociali** (Top-Down). I pazienti con CLBP presentano modificazioni strutturali e funzionali di aree corticali e sottocorticali *coinvolte* nella modulazione discendente del dolore<sup>7</sup>, come l’inibizione dell’attività del Grigio Periacquedottale. Ansia, depressione, catastrofizzazione<sup>8</sup>, paura del movimento (kinesiofobia)<sup>9</sup>, percezione/credenze di malattia e mancanza di self-efficacy<sup>10</sup> sono invece i più comuni tra i fattori psicosociali coinvolti. È chiaro dunque che le cause che sostengono il Low Back Pain nel tempo sono di carattere multifattoriale e il trattamento di tale disturbo dovrà considerare ognuno di questi aspetti.

Le linee guida per il trattamento del Low Back Pain Cronico (C-LBP) pubblicate nel 2018, propongono educazione, esercizio terapeutico e terapia manuale come interventi d’elezione<sup>11</sup>. Con Esercizio Terapeutico, si fa riferimento ad una sistematica e pianificata esecuzione di movimenti o attività, programmate da un professionista della riabilitazione, con lo scopo di diminuire la sintomatologia del paziente migliorandone la disabilità<sup>12</sup> []. L’efficacia dell’esercizio terapeutico nei pazienti con C-LBP con meccanismi di dolore prevalentemente nociplastici, non sembra essere tipologia-dipendente<sup>13</sup>, quanto piuttosto legata alla posologia proposta e alle preferenze del paziente; l’esposizione graduale al carico di lavoro (Gradued-Exposure) e un approccio Time Contingent sono le strategie consigliate<sup>14</sup>. L’intervento educativo è mirato a consolidare quella che viene definita “Alleanza Terapeutica” tra paziente e terapeuta, fortemente associata ad outcome positivi come riduzione del dolore e della disabilità. L’educazione è finalizzata poi alla promozione del Self Management e rappresenta la “first line care” qualora il profilo del paziente sia dominato da Yellow Flags<sup>15</sup>. Il processo educativo è finalizzato alla rassicurazione cognitiva, focalizzando

l'attenzione del paziente sull'assenza di patologie gravi e favorendo la conoscenza e la comprensione della presentazione clinica<sup>16</sup>. Sebbene l'educazione rappresenti una parte fondamentale nel trattamento del C-LBP, alcuni recenti studi affermano che un approccio esclusivo sia meno efficace rispetto all'integrazione di esercizio terapeutico e terapia manuale<sup>17,18</sup>. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sui contenuti dei piani educativi. Particolare interesse hanno riscosso l'insieme degli interventi riconducibili al termine ombrello di Pain Neuroscience Education (PNE). Il pilastro su cui si basa la PNE è il trasferimento delle conoscenze di base di neurofisiologia del dolore, per sviluppare nel paziente una capacità critica circa le proprie credenze sulla patologia. Queste ricoprono un ruolo importante nell'automantenimento della condizione di patologia e influiscono in maniera prognosticamente sfavorevole nella sua risoluzione<sup>19</sup>. La PNE mira poi a promuovere gli aspetti legati alla Self-Efficacy, rendendo più attivo il ruolo del paziente nel percorso di cura<sup>20</sup>. Il trasferimento delle informazioni deve avvenire in maniera più semplice possibile, utilizzando esemplificazioni o metafore.

Da una recente revisione sistematica di Watson et al.<sup>21</sup> sembra che la sola PNE sia efficace nella riduzione dell'atteggiamento di catastrofizzazione (medio termine) e nell'indurre uno stile di coping adeguato.

Non sembra invece efficace nella riduzione del dolore e della disabilità. Alcuni autori (Moseley e Butler)<sup>22</sup> suggeriscono che la sola PNE non sia una via percorribile per migliorare questi outcome. Il maggior effetto clinico della PNE si ha nella riduzione della kinesiofobia nel breve termine<sup>23</sup>. Il motivo può essere attribuito alla capacità della PNE d'interrompere il circolo vizioso tipico dei pazienti "Fear-Avoider"<sup>23</sup>, inducendo quindi una maggiore compliance all'esercizio terapeutico.

Da una Revisione Sistematica (RS) di Yun<sup>24</sup> emerge che l'aggiunta di un programma di PNE sembra avere maggiore efficacia in termini di riduzione del dolore (breve termine) e disabilità (medio termine) nei pazienti con CLBP rispetto all'efficacia degli interventi associati presi singolarmente. Malgrado si possa assumere con certezza quanto gli aspetti educativi riguardo la neurofisiologia del dolore siano importanti nel processo riabilitativo dei pazienti con Chronic - Low Back Pain, non è ancora possibile pesare in maniera definitiva e sicura la loro efficacia quando abbinati con interventi di già comprovata validità, come l'Esercizio Terapeutico. Ad oggi, infatti, non sono ancora presenti in letteratura Revisioni Sistematiche che vadano ad indagare in maniera specifica questi aspetti.

Scopo di questa revisione sistematica è di indagare se la Pain Neuroscience Education in associazione con l'Esercizio Terapeutico sia più efficace del solo Esercizio Terapeutico, nel trattamento dei pazienti con Chronic Low Back Pain, in termini di dolore, disabilità, paura del movimento (kinesiofobia) e catastrofizzazione (Pain Catastrophizing Scale).

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 Protocollo e Registrazione

Il protocollo di questa revisione non è stato registrato.

### 2.2 Criteri di Eleggibilità

Sono stati inclusi nella ricerca RCTs, di cui è disponibile la versione in Full-Text e pubblicati in lingua inglese.

La popolazione di studio include pazienti di sesso maschile e femminile, di età maggiore di 18 anni, con Chronic-Low Back Pain da più di 3 mesi.

Gli studi inclusi dovevano indagare l'efficacia di un intervento di trattamento di esercizio terapeutico integrato con PNE e avere come controllo lo stesso piano di lavoro privato di esercizio terapeutico. Come outcome del trattamento verranno valutati i risultati in termini di **dolore** (VAS, NPRS), **disabilità percepita** (Roland Morris Disability Questionnaire – RMDQ, Quebec Back Pain Disability Scale – QBPDS, Oswestry Disability Index - ODI), **kinesiofobia** (Tampa Scale of Kinesiophobia) e **catastrofizzazione** (Pain Catastrophizing Scale - PCS).

### 2.3 Fonti di Informazione

Gli studi sono stati identificati tramite l'interrogazione di banche date elettroniche (PubMed, PEDro, Google Scholar) usando parole chiave riferite al quesito di ricerca e combinandole tra loro tramite operatori booleani AND e OR.

### 2.4 Stringa di Ricerca

La stringa di ricerca utilizzata sul database PubMed è la seguente:

Search (((((((chronic low back pain[MeSH Terms]) OR chronic low back pain[Title/Abstract]) OR low back pain[Title/Abstract]) OR chronic lower back pain[Title/Abstract]) OR chronic lumbago[Title/Abstract]) OR chronic low back ache[Title/Abstract]) OR chronic low backache[Title/Abstract]) OR persistent low back pain[Title/Abstract])) OR persistent lower back



pain[Title/Abstract])) OR persistent lumbago[Title/Abstract])) OR persistent low back  
 ache[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((pain[MeSH Terms]) OR pain[Title/Abstract]) OR  
 ache[Title/Abstract]) OR vas[Title/Abstract]) OR visual analogue scale[Title/Abstract]) OR  
 nprs[Title/Abstract]) OR numeric pain rating scale[Title/Abstract]) OR nrs[Title/Abstract]) OR numeric  
 rating scale[Title/Abstract]) OR disability[MeSH Terms]) OR disability[Title/Abstract]) OR Roland  
 Morris Disability Questionnaire[Title/Abstract]) OR rmdq[Title/Abstract]) OR Kinesiophobia[MeSH  
 Terms]) OR Kinesiophobia[Title/Abstract]) OR Tampa Scale of Kinesiophobia[Title/Abstract] AND  
 {((((((((pain neuroscience education[MeSH Terms]) OR pain neuroscience education[Title/Abstract])  
 OR pain education[Title/Abstract]) OR neuroscience education[Title/Abstract]) OR pain  
 neurophysiology education[Title/Abstract]) OR neurophysiology education[Title/Abstract]) OR pain  
 physiology education[Title/Abstract]) OR physiology education[Title/Abstract]) OR  
 pne[Title/Abstract] OR (((((((exercise[MeSH Terms]) OR therapeutic exercise[Title/Abstract]) OR  
 exercise therapy[Title/Abstract]) OR physical exercise[Title/Abstract]) OR motor control  
 exercise[Title/Abstract]) OR rehabilitation exercise[Title/Abstract]) OR exercise  
 programme[Title/Abstract])) OR physical activity) }

I risultati di tale ricerca sono aggiornati al 10/3/2020.

Gli studi aggiunti manualmente alla ricerca, non individuati tramite la stringa di ricerca, verranno catalogati come "Additional Studies".

Nelle banche dati PEDro e Google Scholar, è stata eseguita una ricerca meno specifica e più sensibile rispetto a quella eseguita su PubMed con la stringa sopracitata; questo perché, visto il numero molto inferiore di lavori presenti su queste ultime 2 piattaforme, c'era la necessità di non perdere in partenza nessuno studio.

## 2.5 Selezione degli Studi

### Criteri di Inclusione:

- Articoli in lingua inglese;
- Disponibilità di Full-Text;
- Soggetti con Chronic Low Back Pain (>12settimane);
- Età soggetti maggiore di 18 anni.

### Criteri di Esclusione:

- Articoli non in lingua inglese;
- Non disponibilità di Full-Text;
- Revisioni sistematiche;
- Soggetti con Low Back Pain da meno di 12 settimane;
- Soggetti con Specific Chronic Low Back Pain;
- Soggetti con Low Back Pain da altra patologia;
- Studi con trattamenti non idonei al quesito di ricerca;

Il processo di selezione degli articoli è stato effettuato da un singolo autore (G.P.); è stato interpellato un secondo revisore (A.P.) per dirimere dubbi sull'eventuale inclusione di paper discutibili.

## **2.6 Processo di Raccolta Dati**

Per ciascun studio incluso i dati sono stati estratti in tabelle sinottiche, seguendo la linea dettata dalle esigenze del quesito clinico e tenendo in considerazione il modello P.I.C.O..

Le tabelle sono state organizzate evidenziando le seguenti caratteristiche:

- Informazioni generali: autori, anno di pubblicazione, disegno dello studio;
- Popolazione: numerosità campionaria, età dei partecipanti, criteri diagnostici per l'inclusione;
- Intervento e Controllo: caratteristiche del trattamento, personale impiegato, modalità di somministrazione;
- Outcome: dati di baseline, post trattamento e ai follow up;
- Follow Up: durata del periodo, personale impiegato, modalità di rivalutazione;

## 2.7 Valutazione del Risk Of Bias

La valutazione del Risk of Bias è stata eseguita seguendo le indicazioni riportate nell' "HandBook 5.1 Cochrane - Assessing risk of bias in included studies".

I tipi di Bias indagati da questi strumento sono:

- Selection Bias: si valuta l'adeguatezza nel processo di randomizzazione (Sequence Generation) e in quello di allocazione (Allocation Concealment);
- Performance Bias: si valutano le differenze tra i gruppi per quanto riguarda le tipologie e modalità di trattamento fornito (Blinding of participants and personnel / Other potential threats to validity);
- Detection Bias: si indagano le modalità di valutazione degli outcome nei gruppi (Blinding of outcome assessment / Other potential threats to validity);
- Attrition Bias: si valuta la completezza dei dati riportati (Incomplete outcome data);
- Reporting Bias: si indagano le differenze tra i risultati riportati e quelli non riportati;
- Other Bias;

Tale strumento ha permesso di assegnare, per ogni studio, uno dei seguenti indicatori: High Risk of Bias, Low Risk of Bias, Unclear Risk of Bias.

I risultati di quest'analisi sono stati riportati in forma grafica tramite un Risk of Bias Graph e tramite un Risk of Bias Summary.

Durante il processo di valutazione del rischio, è stato interpellato un secondo revisore (A.P.) per risolvere situazioni dubbie.

## 2.8 Metodi di Analisi

I risultati presentati da ciascuno studio sono stati analizzati nel loro complesso in maniera qualitativa, tramite un'analisi narrativa. I risultati degli studi sono stati metanalizzati mediante il software RevMan: è stato eseguito un confronto tra medie standardizzate (Standardized Mean Difference, SMD) in quanto, nei diversi studi, sono stati utilizzati strumenti diversi per valutare lo stesso outcome. La significatività statistica è stata fissata con  $p < 0,05$ .

L'eterogeneità statistica è stata valutata tramite l'Indice di Higgins ( $I^2$ ). Valori superiori al 75% indicano alta eterogeneità; eterogeneità moderata tra il 50% e 70%; sotto il 50% viene considerata bassa eterogeneità.

Compatibilmente con i dati presenti negli studi, è stato deciso di eseguire due metanalisi (breve e lungo termine) per gli outcome dolore, disabilità, kinesiofobia e catastrofizzazione.

Sono stati considerati come breve termine, i dati provenienti da valutazioni eseguite entro 6 settimane. Sono stati considerati come lungo termine invece i dati provenienti da valutazioni eseguite oltre le 8 settimane.

### 3. RISULTATI

Un totale di 3252 articoli è stato individuato tramite la ricerca con stringa specifica, o tramite ricerca avanzata, nelle banche dati Pubmed, Pedro e Google Scholar. Alla sezione “Additional Studies” sono stati inclusi altri 17 lavori.

Sono stati importati tutti (3'269) sulla libreria del software Mendeley, e tramite la funzione “Check up for duplicates” sono stati esclusi 1'262 studi.

L'analisi dei titoli ha poi permesso di escluderne 1'897, rimanendo con 110 lavori.

Tramite lettura dell'Abstract, si è giunti ad un totale di 25 records, i quali sono stati poi analizzati da entrambi i revisori, per arrivare ad un numero finale di 3 articoli: 2 RCT e 1 RCT pilota.

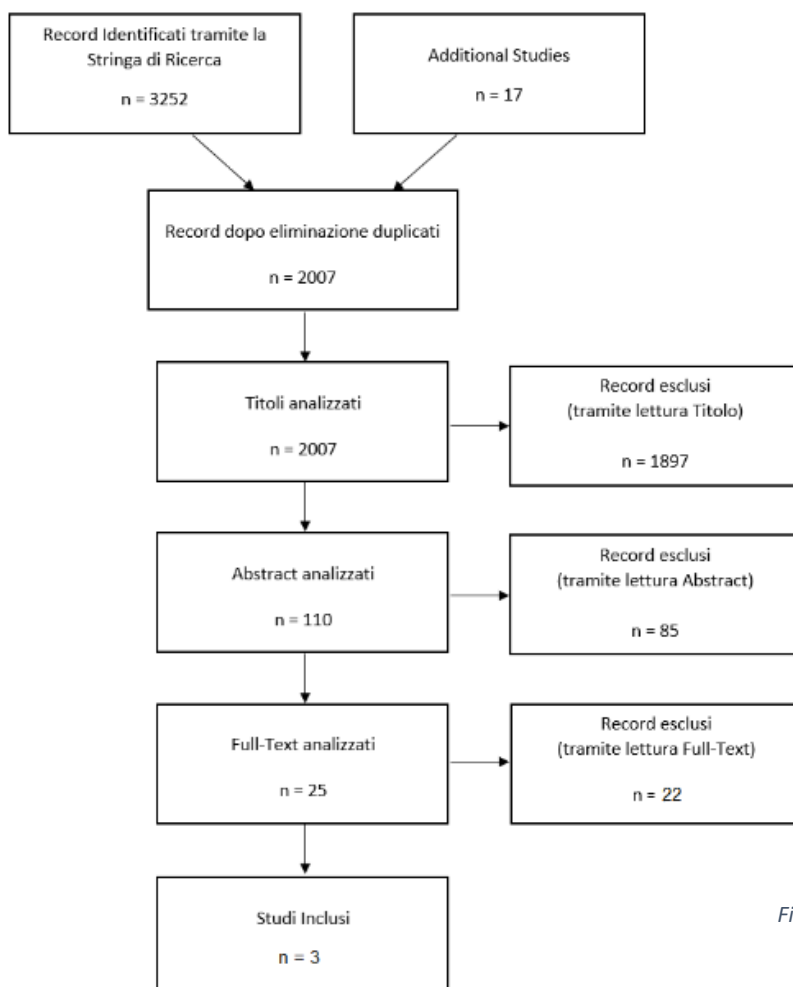


Figura 1: Flow Chart del processo di selezione degli studi.

### **3.1 Caratteristiche degli Studi Inclusi**

Le caratteristiche degli studi inclusi sono state riportate nelle seguenti tabelle, organizzate secondo il modello P.I.C.O.. Per ogni articolo è stata poi riportata, sempre in forma tabellare, l'analisi del Risk of Bias.

In tutti gli studi analizzati viene messa a confronto, in una popolazione di pazienti con Chronic Low Back Pain, l'efficacia di un intervento tramite Esercizio Terapeutico con l'efficacia dello stesso Esercizio Terapeutico abbinato ad un programma di Educazione al Dolore (Pain Neuroscience Education).

Lo studio di Bodes Pardo<sup>25</sup> del 2018 dimostra una differenza significativa di dolore, disabilità, kinesiophobia e catastrofizzazione del gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo al follow-up dei 3 mesi.

Lo studio di Pires<sup>26</sup> del 2015 mostra una differenza significativa solo nel parametro intensità di dolore nel follow up a 3 mesi. Il parametro disabilità, invece, ad una prima analisi sembra non differire tra i 2 gruppi; tuttavia, se analizzato dividendo i due gruppi per classi di risposta (benefit/non benefit) si nota una differenza clinicamente e statisticamente significativa.

Lo studio di Ibrahim<sup>27</sup> del 2018 evidenzia differenze statisticamente significative solo in termini di Disabilità.

Ne risulta quindi che, in tutti e 3 gli studi, ci siano differenze tra i due gruppi in termini di Disabilità. Il parametro intensità di dolore, invece, in 1 dei 3 studi non sembra discostarsi tra i 2 gruppi.

<u>Metodi</u>	<u>Intervento</u>	<u>Controllo</u>	<u>Outcome</u>	<u>Risultati</u>	<u>Conclusioni</u>
<p><b><u>Tipo di studio:</u></b> RCT</p> <p><b><u>Popolazione:</u></b> 65 soggetti</p> <p><b><u>Criteri di Inclusione:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età tra 20 e 75 anni</li> <li>- Chronic LBP da almeno 6 mesi</li> <li>- conoscenza Lingua Spagnola</li> </ul> <p><b><u>Criteri di Esclusione:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosi di Radicolopatia Lombare</li> <li>- altro Trattamento per il CLBP al tempo dello studio</li> <li>- LBP di natura specifica o da altra patologia (tumore, infezioni, metastasi, fratture,...)</li> <li>- Diagnosi di disturbi mentali</li> </ul>	<p><b>Pain Neuroscience Education (PNE)</b></p> <p><b>+</b></p> <p><b>Esercizio Terapeutico (controllo motorio, stretching ed esercizio aerobico)</b></p> <p><b><u>Frequenza:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-2 sedute PNE</li> <li>- Esercizi da eseguire individualmente 1volta/giorno</li> </ul> <p><b><u>Durata:</u></b> 3mesi</p>	<p><b>Esercizio Terapeutico (controllo motorio, stretching ed esercizio aerobico)</b></p> <p><b><u>Frequenza:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esercizi da eseguire individualmente 1volta/giorno</li> <li>- Incontro con il FT 1v/mese</li> </ul> <p><b><u>Durata:</u></b> 3mesi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Dolore</u> → NPRS</li> <li>- <u>Disabilità</u> → Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ)</li> <li>- <u>Kinesiofobia</u> → Tampa Scale (TSK)</li> <li>- <u>Catastrofizzazione</u> → Pain Catastrophizing Scale (PCS)</li> <li>- <u>Altri:</u> Central Sensitization Inventory, Patient Global Impression of Change, Pressure Pain Thresholds, Finger-to-Floor Distance test</li> </ul>	<p><b><u>NPRS:</u></b></p> <p>Diff = -2.2(-5,3 vs -3) p &lt; 0.001 *</p> <p><b><u>RMDQ:</u></b></p> <p>Diff = -2.7(-5,6 vs -2.8) p &lt; 0.001 *</p> <p><b><u>TSK:</u></b></p> <p>Diff = -8.5 (-12.6 vs -4) p &lt; 0.001 *</p> <p><b><u>PCS:</u></b></p> <p>Diff = -10.6 (-15,9 vs 5.2) p &lt; 0.001 *</p>	<p>Differenza significativa dei parametri intensità di dolore, disabilità, kinesiofobia e catastrofizzazione del gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo.</p>

Pires, 2015	<u>Metodi</u>	<u>Intervento</u>	<u>Controllo</u>	<u>Outcome</u>	<u>Risultati</u>	<u>Conclusioni</u>
	<p><b>Tipo di studio:</b> RCT</p> <p><b>Popolazione:</b> 62 soggetti</p> <p><b>Criteri di Inclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età tra 18 e 65 anni</li> <li>- Chronic LBP da almeno 3 mesi</li> <li>- conoscenza Lingua Portoghese</li> </ul> <p><b>Criteri di Esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Storia di Interventi chirurgici alla colonna negli ultimi 6 mesi</li> <li>- altro Trattamento per il CLBP negli ultimi 3 mesi</li> <li>- Diagnosi di Radicolopatia Lombare o Sdr Cauda Equina</li> <li>- LBP di natura specifica o da altra patologia (tumore, infezioni, metastasi, fratture,...)</li> </ul>	<p>Pain Neuroscience Education (PNE)</p> <p>+</p> <p><b>Esercizio Terapeutico in Acqua</b></p> <p><b>Frequenza:</b></p> <p>PNE → 2 sedute, prima dell'inizio del programma di esercizi in acqua</p> <p>EX → 2 volte/settimana</p> <p><b>Durata:</b> 6 settimane (12 sedute)</p>	<p><b>Esercizio Terapeutico in Acqua</b></p> <p><b>Frequenza:</b></p> <p>2 volte/settimana</p> <p><b>Durata:</b></p> <p>6 settimane (12 sedute)</p>	<p>- <b>Dolore</b> → VAS</p> <p>- <b>Disabilità</b> → Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS)</p> <p>- <b>Kinesiofobia</b> → Tampa Scale (TSK)</p>	<p>- <b>VAS:</b> Diff = -18,8 (-25,4 vs -6,6) p &lt; 0,05 *</p> <p>- <b>QBPDS:</b> Diff = -10,9 (-13,1 vs -2,2) p = 0,09</p> <p>Con analisi per Classi di Risposta p = 0,034 *</p> <p>- <b>TSK:</b> No statistical interaction effects</p>	<p>Differenza statisticamente significativa solo nel parametro intensità di dolore nel follow up a 3 mesi, del gruppo intervento rispetto a quello di controllo.</p> <p>Se analizzati i gruppi suddivisi per classi di risposta si trova differenza significativa anche nel parametro Disabilità.</p>

Diff = (ΔGr.Intervento – ΔGr.Controllo)

In questo studio è stata fatta un'analisi aggiuntiva, che non è riportata nella tabella sinottica appena presentata. Sono state create, per ogni gruppo, 2 classi di risposta: chi ha avuto beneficio dalla terapia (secondo la MCID) e chi invece non ne ha avuto. Sono state poi confrontate le proporzioni tra i 2 gruppi. In questa chiave di lettura, viene evidenziato che il numero di pazienti che ha diminuito i propri livelli di disabilità al follow up dei 3 mesi risulta essere statisticamente maggiore nel gruppo "educazione" rispetto a quello di controllo.

<u>Metodi</u>	<u>Intervento</u>	<u>Controllo</u>	<u>Outcome</u>	<u>Risultati</u>	<u>Conclusioni</u>
<p><b><u>Tipo di studio:</u></b> RCT Pilota</p> <p><b><u>Popolazione:</u></b> 30 soggetti</p> <p><b><u>Criteri di Inclusione:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età tra 18 e 65 anni</li> <li>- Chronic LBP da almeno 3 mesi</li> <li>- conoscenza Lingua Inglese o locale</li> </ul> <p><b><u>Criteri di Esclusione:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Storia di Interventi chirurgici alla colonna</li> <li>- Diagnosi di Radicolopatia Lombare o Sdr Cauda Equina</li> <li>- Evidenza di patologie vertebrali serie (tumori, infezioni, fratture, stenosi, disturbi infiammatori)</li> <li>- Patologie corniche cardiovascolari e polmonari severe o instabili</li> <li>- Storia di serie patologie psicologiche o psichiatriche</li> <li>- Gravidanza</li> </ul>	<p><b>PNE</b></p> <p><b>+</b></p> <p><b>Controllo Motorio, Stretching, Esercizio Aerobico</b></p> <p><b><u>Frequenza:</u></b></p> <p>PNE → 1 v/settimana</p> <p>Esercizio → 2 volte/settimana con FT.</p> <p>Da ripetere a casa 2 volte/giorno</p> <p><b><u>Durata:</u></b> 6 settimane (6 sedute di Educazione, 12 sedute di Esercizio)</p>	<p><b>Controllo Motorio, Stretching, Esercizio Aerobico</b></p> <p><b><u>Frequenza:</u></b></p> <p>2 volte/settimana con FT.</p> <p>Da ripetere a casa 2 volte/giorno</p> <p><b><u>Durata:</u></b></p> <p>6 settimane (12 sedute)</p>	<p>- <b><u>Dolore</u></b> → NPRS</p> <p>- <b><u>Disabilità</u></b> → ODI</p>	<p><b><u>NPRS:</u></b></p> <p>Diff = -1.6 ( -4,6 vs -3,0 )</p> <p>p = 0,42</p> <p><b><u>ODI:</u></b></p> <p>Diff = -5,8 (-15,9 vs -10,1 )</p> <p>p = 0,018 *</p>	<p>Riduzioni statisticamente significative solo in termini di Disabilità, del gruppo di intervento rispetto a quello di controllo.</p>



Tabelle Risk of Bias

Dettagli analisi Risk of Bias (Bodes Pardo 2018)								
Selection		Performance		Detection		Attrition	Reporting	Other
<u>Random sequence generation</u>	<u>Allocation Concealment</u>	<u>Blinding of participants and personnel</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Blinding of outcome assessment</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Incomplete outcome data</u>	<u>Selective outcome reporting</u>	
"Participants were randomly allocated in equal numbers to either PNE plus TE or TE only using the computer program Epidat version 3.1. "	"Allocation sequence was prepared by a researcher with no involvement in the study using a blocked randomization model. Allocation concealment was ensured using sequentially numbered opaque and sealed envelopes"  Note *	"One experienced physiotherapist supervised the Therapeutic Exercise for all participants, and another experienced physiotherapist provided the 2 sessions of PNE"  Note **	//	Non viene riportato chi ha valutato gli outcome.	//	Non sono stati persi dati. Misura simple-size rispettata	Protocollo dello studio Clinical Trial Registration N.: ACTRN12617000097347	Lo studio sembra privo di altre possibili fonti di bias
Low	Low	Low	//	Unclear	//	Low	Low	Low

**Note:**

\* Malgrado non rientri nei criteri che permettono di valutare il Selection Bias proposto dall'Handbook Cochrane, l'autore indica una possibile fonte di errore: il reclutamento per partecipare allo studio è avvenuto in maniera volontaria da parte dei pazienti, i quali hanno contattato direttamente gli autori per farne parte. È quindi plausibile che abbiano partecipato solo pazienti fortemente motivati (infatti al termine dello studio si evidenziano 0 drop-out), i cui valori di baseline saranno distorti rispetto a quelli di un qualsiasi campione preso nella popolazione con LBP; da qui, l'impossibilità di fare inferenza e quindi l'impossibilità di escludere il Selection Bias. Il livello di Risk of Selection Bias viene comunque classificato come "Low", rispetto ai criteri proposti dall'Handbook Cochrane 5.1

\*\* Non è completamente chiaro se l'operatore che segue la parte di Esercizio Terapeutico fosse a conoscenza del gruppo di appartenenza dei pazienti a cui somministra la terapia. È stato discusso tra i due revisori questo aspetto ed è stato deciso di classificarlo comunque come Low Risk.

Dettagli analisi Risk of Bias (Pires 2015)								
Selection		Performance		Detection		Attrition	Reporting	Other
<u>Random sequence generation</u>	<u>Allocation Concealment</u>	<u>Blinding of participants and personnel</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Blinding of outcome assessment</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Incomplete outcome data</u>	<u>Selective outcome reporting</u>	
Were randomized using a balanced block randomization method with blocks of three or six participants	Were allocated to a group by the central telephone registration service of the outpatient clinic, thus ensuring allocation concealment	<p>Studio in singolo cieco.</p> <p>"Moreover, the physiotherapists involved in the intervention (aquatic exercise and pain neurophysiology education) were not blinded to group assignment. Both circumstances may decrease the external validity of this study's findings"</p> <p>L'autore dice che questo può diminuire la validità esterna.</p>	//	Participants were assessed at the baseline, 6 weeks after the beginning of the aquatic exercise programme and at 3 months follow-up, by an external assistant blinded to the participants' groups	//	"Of the 62 participants who were randomly assigned, six (one in the education group and five in the control group) withdrew sometime during the 6-week treatment period. All dropouts were due to the participant's temporary illness or personal issues. There were no adverse effects associated with the intervention programmes."	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'	<b>Lo studio sembra privo di altre possibili fonti di bias</b>
Low	Low	High	//	Low	//	Low	Unclear	Low

Dettagli analisi Risk of Bias (Ibrahim 2018)								
Selection		Performance		Detection		Attrition	Reporting	Other
<u>Random sequence generation</u>	<u>Allocation Concealment</u>	<u>Blinding of participants and personnel</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Blinding of outcome assessment</u>	<u>Other potential threats to validity</u>	<u>Incomplete outcome data</u>	<u>Selective outcome reporting</u>	
<p>"All eligible participants were allocated to one of three study groups using simple random sampling based on an electronic randomization table generated by a computer software programme"</p>	<p>"Allocation concealment was ensured using consecutively numbered, sealed, and opaque envelopes"</p>	<p>Studio a singolo cieco. Non si riesce a determinare quanto la mancanza del cieco possa influire sugli outcome.</p>	<p>//</p>	<p>"All baseline assessment was performed prior to group allocation by a physiotherapist who did not participate in any part of the study"</p> <p>"Outcome assessors were blinded to the participants' treatment allocation"</p>	<p>//</p>	<p>"The retention rates found in this study were excellent (90%–100%) as very few participants were lost to follow-up"</p>	<p>È uno studio pilota, protocollo del trial registrato su: ClinicalTrials.gov, NCT03398174</p>	<p>"Because this is a pilot study, a formal sample size calculation was not performed. However, we assumed that 30 participants would be adequate to give an understanding of the feasibility of the study"</p> <p>Non si è studiata a priori la grandezza del campione in quanto questo studio punta a valutarne la fattibilità in vista di un RCT. Possibile scarsa potenza statistica.</p>
Low	Low	Unclear	//	Low	//	Low	Low	High

Viene riportata qui di seguito una tabella riassuntiva in cui è presente l'analisi del Risk of Bias degli studi presi in esame, con relativa rappresentazione grafica sottoforma di Risk of Bias Graph (fig.2) e Risk of Bias Summary (fig.3).

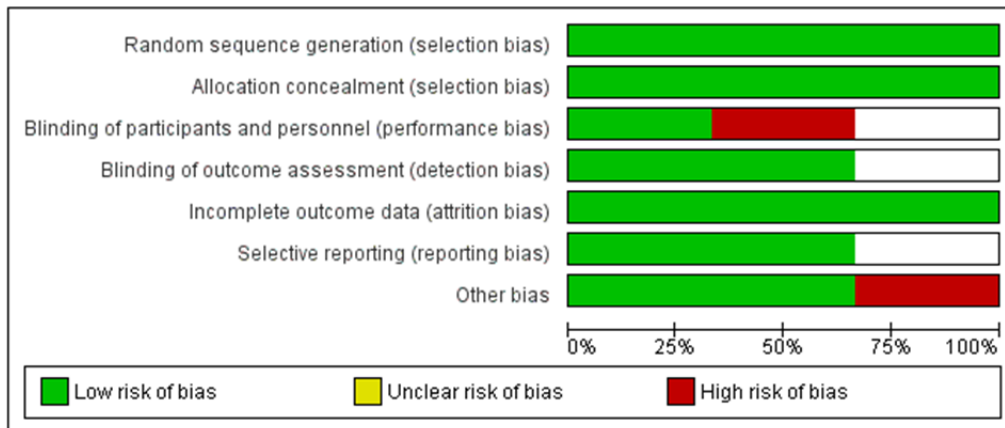


Fig.2 - Risk of Bias Graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bodes Pardo 2018	+	+	+		+	+	+
Ibrahim 2018	+	+		+	+	+	-
Pires 2015	+	+	-	+	+		+

Fig.3 - Risk of Bias Table

### 3.2 Analisi del Risk Of Bias

Gli studi indagati, dal punto di vista metodologico presentano complessivamente un rischio di Bias moderato, evidenziando criticità principalmente nella fase di Blinding: in uno dei 3 studi, Pires 2015, l'autore stesso dichiara che la mancanza del cieco del fisioterapista nella fase di trattamento può diminuire la validità esterna dello studio.

Nello studio di Ibrahim, inoltre, non è stato eseguito a priori il calcolo della grandezza campionaria: questo aspetto risulta essere accettabile se si considera che lo studio è un trial pilota, ma dal punto di vista metodologico espone i risultati ad un alto rischio di Bias, il quale può fortemente condizionare il risultato dell'analisi qualitativa.

### 3.3 Sintesi Quantitativa

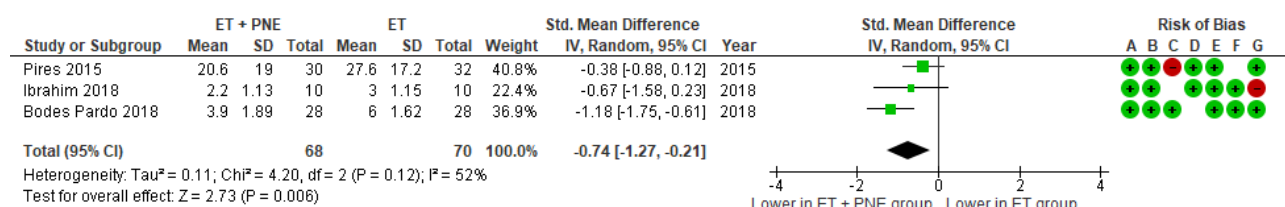
Di seguito sono stati riportati i risultati della Metanalisi dei dati dei 3 studi, suddivisi per outcome e per follow up.

Per il parametro Dolore e Disabilità è stato possibile indagare tutti e 3 gli studi nel breve termine, mentre solo 2 studi nel lungo termine, in quanto nel lavoro di Ibrahim è stata eseguita solo la valutazione post trattamento (a 6 settimane) e non è stato fissato un follow up a 3 mesi.

Per la Kinesiofobia sono stati analizzati solo 2 dei 3 lavori, in quanto nello studio rimanente non è stato indagato tale parametro.

La Catastrofizzazione invece, essendo stata studiata solo in 1 dei 3 lavori, non è stata sottoposta alla metanalisi.

#### PAIN - Breve Termine

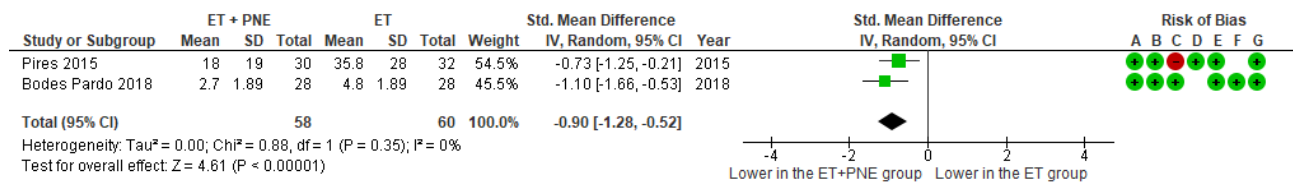


#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

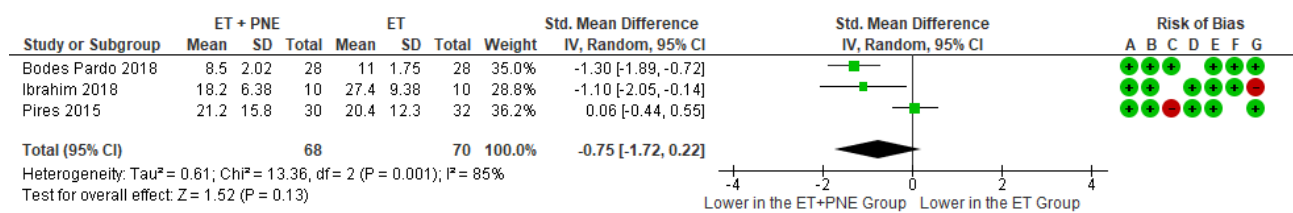
Il parametro Dolore nel breve termine sembra essere statisticamente differente tra i due gruppi, con un indice di Eterogeneità intorno al 50%, considerato moderato e quindi ancora accettabile.

## PAIN – Lungo Termine



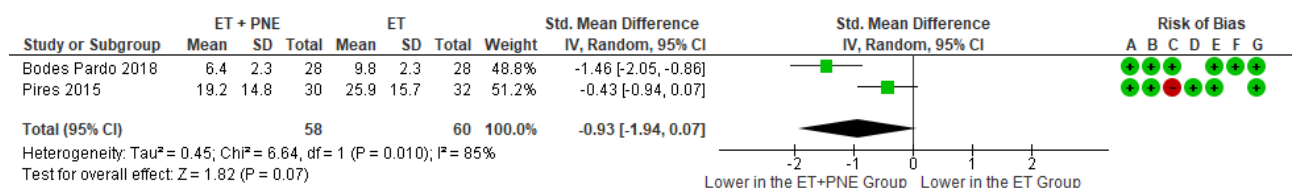
Nel lungo termine il parametro Dolore è ancora statisticamente diverso nei 2 gruppi; l'indice di Higgins ( $I^2$ ) risulta dello 0%, definendo quindi una buona consistenza del risultato.

## DISABILITY – Breve Termine



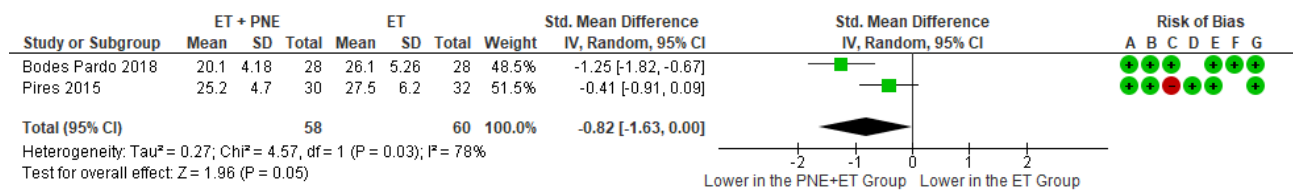
Nell'analisi del parametro Disabilità, il diamante del forest plot tocca la linea di non differenza: risulta quindi non significativa la differenza tra i cambiamenti dei due gruppi. L'indice di Higgins si attesta a valori elevati, 85%, indicando alti livelli eterogeneità.

## DISABILITY – Lungo Termine



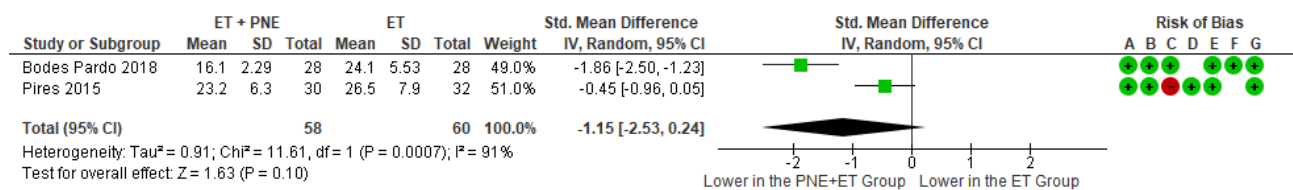
Anche nel lungo periodo l'effetto dei due trattamenti non sembra differente; eterogeneità elevata,  $I^2 = 85\%$

## KINESIOFOBIA – Breve Termine



Il parametro Kinesiofobia non sembra essere differente tra i due gruppi. Alti valori di Eterogeneità (78%) ci indicano poca consistenza dei risultati.

## KINESIOFOBIA – Lungo Termine



Anche nel lungo termine sembra non esserci differenza nel parametro Kinesiofobia tra i due gruppi. Eterogeneità elevata, 91%.

## 4. DISCUSSIONI

I risultati degli studi indagati, presi singolarmente, mettono in evidenza differenze in termini di efficacia tra le 2 proposte di trattamento. Questa differenza però non pare essere uniforme e sempre coerente: infatti, a parità di outcome indagati seppur con scale differenti, in uno studio (Pires 2015) sembra essersi ridotto significativamente il dolore nel lungo termine (3mesi), in un altro studio (Ibrahim 2018) invece è la disabilità nel breve termine a sembrare significativamente inferiore, mentre nello studio di Bodes-Pardo 2018 dolore, disabilità, kinesiofobia e

catastrofizzazione risultano significativamente migliorate nel gruppo di trattamento rispetto a quello di controllo.

Tramite il software RevMan è stata effettuata una metanalisi dei dati.

I risultati ottenuti indicano che l'aggiunta degli aspetti educazionali alla proposta di trattamento influisca solo sul parametro dolore, riducendolo statisticamente sia a breve che a lungo termine.

I restanti parametri (disabilità, kinesiophobia, catastrofizzazione) invece, malgrado non riescano a raggiungere una differenza statisticamente significativa, risultano tutti sbilanciati in favore dell'integrazione della Pain Neuroscience Education. Questo risultato ci fa pensare che l'aggiunta degli aspetti educativi apporti dei risultati intercettabili nella clinica, ma a livello di analisi quantitativa i dati non siano ancora sufficienti per definirlo in maniera chiara.

Analizzando i risultati statistici delle varie metanalisi ci si accorge che per i parametri disabilità e kinesiophobia i dati sono fortemente eterogenei: l'indice di Higgins supera sempre il 75%, arrivando addirittura al 90%. Questa indicazione ci permette di capire che siamo di fronte a un dato finale non consistente. Infatti, guardando i rispettivi forest plot sia nel breve che nel lungo termine, si può notare che gli intervalli di confidenza e le rispettive medie standardizzate sono "distanti" tra loro; nel caso della disabilità e kinesiophobia a lungo termine gli intervalli di confidenza non si toccano nemmeno. Tali livelli di eterogeneità nei risultati possono essere spiegati prendendo in considerazione la variabilità dell'effetto clinico di una terapia: a volte studi diversi che valutano l'efficacia di uno stesso trattamento ottengono risultati differenti, spesso a causa di fattori esterni di cui è difficile controllarne l'influenza. Ad esempio, basta pensare ai vari fattori di contesto che impregnano la clinica quotidiana, sia positivamente che negativamente, ed il più delle volte chi fornisce la terapia o chi la riceve ne è inconsapevole. In uno dei nostri studi infatti il programma di trattamento con esercizio terapeutico è stato effettuato in ambiente acquatico; questo fattore può aver condizionato in qualche modo l'effetto della terapia somministrata, non si sa dire se migliorando o peggiorando gli outcome finali, andando potenzialmente ad aumentare l'eterogeneità statistica. Sicuramente però questa non è l'unica spiegazione per giustificare l'elevata eterogeneità.

Ad oggi, in letteratura, non sono ancora presenti lavori di revisione con il nostro stesso quesito clinico; sono però presenti alcune revisioni che indagano l'efficacia della PNE, confrontandola con altri tipi di interventi. Partendo da questi lavori è possibile confrontare in maniera parziale i risultati ottenuti.



Nella revisione di Louw<sup>28</sup> del 2016 è stata valutata l'efficacia della PNE nei disturbi muscoloscheletrici in generale, quindi non solo nel Chronic Low Back Pain, e sono stati inclusi studi dove venivano utilizzate anche altre tipologie di intervento, oltre che l'esercizio terapeutico. Nei risultati finali sono state riportate robuste evidenze a supporto dell'uso della PNE per ridurre dolore, disabilità, kinesiophobia e catastrofizzazione. I risultati del nostro studio si trovano parzialmente in linea con questo: solo il dolore è cambiato significativamente, ma tutti gli altri outcome, malgrado non abbiano denotato una significatività statistica, sembra vadano tutti in quella direzione di effetto. La differenza con lo studio di Louw può essere spiegata in due punti: la diversità di numerosità di studi inclusi nelle due revisioni e la diversità di trattamenti confrontati. Nel lavoro di Louw sono stati inclusi 13 RCT, per un totale di quasi 750 pazienti, mentre il nostro lavoro include solo 3 studi, di cui un RCT pilota, per un totale di 157 pazienti. Malgrado la qualità metodologica con cui sono stati svolti gli studi inclusi nella nostra revisione sia buona, il numero totale di pazienti risulta essere esiguo: questo ci fa pensare che in futuro avendo la possibilità di includere nuovi RCT sarà possibile avere un effetto più definito. Inoltre, nella revisione di Louw sono stati inclusi studi che come intervento sperimentale propongono la somma di più interventi, come ad esempio la terapia manuale, il Dry Needling e la mobilizzazione del sistema nervoso: probabilmente, associare l'effetto di più terapie alla PNE può più facilmente portare a un maggiore effetto clinico e quindi più facilmente arrivare ad una significatività statistica.

#### **4.1 Limiti degli Studi**

I risultati dei singoli outcome e di conseguenza i risultati della metanalisi possono essere soggetti ad alcune distorsioni dovute alle mancanze di natura metodologica già riscontrate durante l'analisi del Risk of Bias. In particolare, tutti gli studi presi in esame denotano un lack of Blinding, sia per gli operatori assegnati al processo valutativo, sia per gli operatori incaricati di somministrare la terapia. Per migliorare tale aspetto, e quindi ridurre l'influenza sui risultati finali sarebbe opportuno prevedere un processo più accurato di scelta dei vari ciechi; per soddisfare questa necessità metodologica

servirebbero ulteriori risorse, come ad esempio altri operatori, il che in ambito riabilitativo spesso risulta difficile. Fortunatamente, malgrado sia una mancanza, dal punto di vista della rilevanza clinica tale aspetto non è impattante.

Un altro aspetto che potrebbe influenzare i risultati finali può essere rappresentato dall'eterogeneità clinica, ovvero dalle modalità di somministrazione dei trattamenti. Le sedute di Pain Neuroscience Education variano sia in termini di numero assoluto sia in termini di frequenza. Pires e Bodes Pardo ne propongono 2, mentre Ibrahim nel suo lavoro di 6 settimane ha proposto addirittura 6 sedute di educazione, una alla settimana. Ogni autore ha poi deciso di distribuirle in maniera differente all'interno dell'intero programma riabilitativo. Tale diversità però sembra possa non rappresentare un problema, per la natura stessa del trattamento. Il razionale per cui si propone questa terapia associata all'esercizio terapeutico è quello di trasmettere al paziente delle conoscenze sulla neurofisiologia del dolore, che permettano di riempire di significato "positivo" il movimento e l'esercizio. Partendo da questo presupposto sembra sia più importante il momento in cui si iniziano a somministrare gli aspetti educativi, piuttosto che la durata dell'esposizione. Proporre la prima seduta di PNE prima che inizi la parte di esercizio terapeutico permetterebbe ai pazienti di integrare da subito in maniera efficiente le due terapie. Infatti, in tutti i lavori è stata eseguita almeno 1 seduta di PNE prima di iniziare con le sedute di esercizio terapeutico. Poi alcuni autori ne hanno proposte altre in itinere, probabilmente anche per riuscire a rinforzare il messaggio, ma ciò probabilmente non impatta in maniera significativa.

Anche per quanto riguarda l'esercizio terapeutico vengono utilizzati protocolli differenti: in particolare, nei lavori di Ibrahim e Pires la maggior parte dei trattamenti è svolta in presenza del fisioterapista per un totale (in entrambi) di 12 sedute in 6 settimane, mentre lo studio di Bodes Pardo prevede solo 3 sedute di trattamento con il fisioterapista ed il resto della terapia è svolto a domicilio in autonomia.

Chiaramente è molto difficile aspettarsi che studi diversi utilizzino esattamente gli stessi protocolli di intervento, la cosa fondamentale è che tali protocolli possano essere, seppur nella loro diversità, una rappresentazione della clinica fisioterapica applicabile nel quotidiano. Gli studi presi in esame sembrano poter rappresentare a grandi linee la clinica svolta quotidianamente, ma ciò non ci può fare escludere che nel nostro lavoro tale diversità di trattamento non abbia influenzato i risultati finali, malgrado questa influenza sia difficilmente quantificabile.

Nel lavoro di Ibrahim sono stati evidenziati alcuni limiti. Innanzitutto, il disegno di studio è uno studio pilota; gli autori per questo motivo non hanno calcolato a priori la grandezza campionaria, scegliendo di utilizzare un campione di 10 pazienti per ogni gruppo di trattamento. Tale decisione sicuramente non può essere considerata un errore metodologico, visto che lo scopo di uno studio pilota non è quello di indagare con precisione l'effetto di un trattamento, ma il

sottodimensionamento del campione può ugualmente portare a distorsione dei risultati. Gli autori stessi hanno successivamente svolto un RCT, ma ad oggi non hanno ancora pubblicato i dati: quando verranno pubblicati sarà possibile aggiornare le nostre conclusioni.

Inoltre, sempre nello stesso studio, dato che una parte della terapia proposta avrebbe dovuto essere svolta dai pazienti in autonomia a domicilio, gli autori hanno deciso di indagare l'aderenza al trattamento di ogni singolo paziente tramite una scala Likert. Da questa analisi, la compliance è risultata inferiore al 50%. Tale aspetto può aver portato a una eterogeneità di trattamento ricevuto o effettuato dai diversi pazienti, influenzandone i risultati finali.

Un'ulteriore criticità è stata riscontrata nel lavoro di Bodes Pardo, in cui i pazienti hanno contattato direttamente gli autori per partecipare allo studio. Secondo i parametri nell' Handbook Cochrane 5.1 questo non può essere classificato come vero e proprio rischio di Bias, ma gli autori stessi sostengono che, essendo plausibile che solo pazienti con alti livelli di motivazione prendano parte allo studio, non possono escludere totalmente il Selection Bias: infatti, il campione di pazienti formatosi in questo modo non potrà rappresentare un estratto della popolazione generale, sarà quindi impossibile fare inferenza. Malgrado nell'analisi del Risk of Bias non sia stato considerato un problema dal punto di vista metodologico, questa caratteristica dello studio, fornisce la possibilità di eseguire una sorta di analisi stratificata dei risultati da cui si può prendere spunto per una riflessione: se il processo di randomizzazione tra controlli e sperimentali è stato eseguito correttamente, avremo alti livelli di motivazione distribuiti in maniera equa alla baseline. Essendo a conoscenza che, nei disturbi muscoloscheletrici cronici, alti livelli di motivazione e Self Efficacy sono correlati con migliori outcome<sup>30</sup>, ci si aspetta che somministrando i trattamenti, sia quello sperimentale che quello di controllo, sarà possibile osservare in entrambi i gruppi un maggiore effetto in termini assoluti; la differenza tra gli effetti dei 2 gruppi dovrà in ogni modo essere proporzionale alla differenza degli effetti tra i gruppi negli altri studi. Invece, negli altri lavori sembra che ci siano differenze significative solo nel parametro dolore o solo nel parametro disabilità, nello studio di Bodes Pardo abbiamo differenze consistenti in molti dei parametri studiati (dolore, disabilità, kinesiophobia e catastrofizzazione). Questo ci fa pensare che somministrare la Pain Neuroscience Education in associazione all'esercizio terapeutico, in pazienti motivati, possa avere un impatto in termini di efficacia sugli outcome clinici, rispetto a chi, a parità di motivazione, esegue solo la parte di esercizio terapeutico.

È già noto in letteratura che i pazienti che soffrono di disturbi muscoloscheletrici cronici, con buoni livelli di Self Efficacy e con parte attiva nel processo di cura sperimentano outcome riabilitativi più soddisfacenti<sup>30</sup>, ma non è ancora noto se a parità di motivazione l'aggiunta al trattamento della PNE possa fornire un sostanziale valore aggiunto.

Purtroppo, non è ancora possibile capire se l'effetto evidenziato nel nostro lavoro sia effettivamente un effetto reale o dovuto al caso. La possibilità di tenere sotto controllo e quindi manipolare il

parametro “motivazione” con delle scale di valutazione appropriate dovrà essere controllata negli studi futuri.

#### **4.2 Limiti della Revisione**

I limiti della nostra revisione sono principalmente legati al numero limitato degli studi inclusi: il nostro quesito di ricerca, essendo particolarmente specifico, ci ha permesso di includere pochi lavori, tanto che si è deciso di includere anche un RCT pilota. Gli altri RCT inoltre presentano una numerosità campionaria relativamente limitata, massimo 30 pazienti per gruppo. Un ulteriore limite del nostro lavoro è rappresentato dal fatto che non ci sia omogeneità nella scelta degli strumenti con cui si valuta uno stesso outcome, che si utilizzino protocolli di trattamento differenti e che i tempi di rivalutazione siano diversi.

Come già discusso nell’analisi del Risk of Bias, anche la mancanza di un’attenta scelta dei ciechi nelle varie fasi degli studi presi in esame rappresenta un limite per il nostro lavoro.

### **5. CONCLUSIONI**

Sulla base degli studi presi in considerazione e della Metanalisi eseguita si può concludere che, associare la Pain Neuroscience Education ad un programma di esercizio terapeutico nel trattamento del Chronic Low Back Pain, sembra possa essere più efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa nel breve e lungo termine, rispetto a non associarla.

Come già suggerito da altri autori (Watson et al.<sup>21</sup>, Moseley e Butler<sup>22</sup>), l’utilizzo della PNE come unico strumento di intervento porterebbe a risultati modesti; per sfruttarne al meglio le potenzialità,

anche alla luce dei risultati del nostro lavoro, risulta utile integrare tale approccio educativo ad un programma terapeutico adeguato.

### **5.1 Implicazioni per la Ricerca**

Uno dei problemi principali del nostro studio è rappresentato dal numero limitato di lavori presenti in letteratura: per arrivare a risultati più chiari sono infatti necessari un maggior numero di RCT, possibilmente con numerosità campionarie maggiori e con una migliore standardizzazione nella scelta delle proposte terapeutiche, nei processi di blinding, nei follow up.

## BIBLIOGRAFIA:

1. International Association of the Study of Pain IASP. Musculoskeletal Pain, FACT SHEET No. 1. *Musculoskeletal Pain, FACT SHEET No 1*. 2017;(1):1.  
<https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20092010MusculoskeletalPain/1. Musculoskeletal Pain Fact Sheet Revised 2017.pdf%0Ahttps://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=1101>.
2. H. M, N. B. *Classification of Chronic Pain : Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Ed.*; 2002.
3. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389(10070):736-747. doi:10.1016/S0140-6736(16)30970-9
4. Downie AS, Maher CG, Lin C-WC, Hancock MJ, Rzewuska M, Williams CM. Trajectories of acute low back pain. *Pain*. 2015;157(1). doi:10.1097/j.pain.0000000000000351
5. Ranger TA, Cicuttini FM, Jensen TS, et al. Are the size and composition of the paraspinal muscles associated with low back pain? A systematic review. *Spine J*. 2017;17(11):1729-1748. doi:10.1016/j.spinee.2017.07.002
6. Suri P, Fry AL, Gellhorn AC. Do Muscle Characteristics on Lumbar Spine Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Predict Future Low Back Pain, Physical Function, or Performance? A Systematic Review. *PM&R*. 2015;7(12):1269-1281. doi:10.1016/j.pmrj.2015.04.016
7. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):229-237. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.05.002
8. Wertli MM, Eugster R, Held U, Steurer J, Kofmehl R, Weiser S. Catastrophizing—a prognostic factor for outcome in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2014;14(11):2639-2657. doi:10.1016/j.spinee.2014.03.003
9. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F. The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2014;14(5):816-836.e4. doi:10.1016/j.spinee.2013.09.036
10. Jackson T, Wang Y, Wang Y, Fan H. Self-Efficacy and Chronic Pain Outcomes: A Meta-Analytic Review. *J Pain*. 2014;15(8):800-814. doi:10.1016/j.jpain.2014.05.002
11. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-2803. doi:10.1007/s00586-018-5673-2
12. Hayden J, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-

- specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2).  
doi:10.1002/14651858.cd000335.pub2
13. Gordon R, Bloxham S. A Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Non-Specific Chronic Low Back Pain. *Healthcare*. 2016;4(2):22.  
doi:10.3390/healthcare4020022
  14. Lundberg M, Mal A, Nijs J, Lluch E, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain : Innovation by altering pain memories. 2015;20:216-220.  
doi:10.1016/j.math.2014.07.004
  15. Almeida M, Saragiotto B, Richards B, Maher CG. clinical guidelines. 2016:272-275.  
doi:10.5694/mja17.01152
  16. Genty M, Claus D, He C, et al. Education in the management of low back pain . Literature review and recall of key recommendations for practice. 2011;54:319-335.  
doi:10.1016/j.rehab.2011.06.001
  17. Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, et al. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain : A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5):332-355. doi:10.1080/09593985.2016.1194646
  18. Pt EJP, Pt TF. Combining manual therapy with pain neuroscience education in the treatment of chronic low back pain : A narrative review of the literature. 2016;3985(July).  
doi:10.1080/09593985.2016.1194663
  19. Foster NE, Thomas E, Bishop A, Dunn KM, Main CJ. Distinctiveness of psychological obstacles to recovery in low back pain patients in primary care. 2010;148(3):398-406.
  20. Moseley GL. RECONCEPTUALISING PAIN ACCORDING TO MODERN PAIN SCIENCE. 2007:169-178. doi:10.1179/108331907X223010
  21. Watson JA, Ryan CG, Hons RW. Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2019.  
doi:10.1016/j.jpain.2019.02.011
  22. Moseley GL, Butler DS. 15 Years of Explaining Pain - The Past, Present and Future. *J Pain*. 2015. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.005
  23. Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. 2016;157:1588-1589.
  24. 2017 Y. A COMPARISON OF PAIN NEUROPHYSIOLOGY EDUCATION WITH THERAPEUTIC INTERVENTIONS VERSUS THERAPEUTIC INTERVENTIONS ALONE ON PAIN AND FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN: A META-ANALYSIS. (May 2017).
  25. Bodes Pardo G, Lluch Gírbés E, Roussel NA, Gallego Izquierdo T, Jiménez Penick V, Pecos Martín D. Pain Neurophysiology Education and Therapeutic Exercise for Patients With Chronic Low Back Pain: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med*

- Rehabil.* 2018;99(2):338-347. doi:10.1016/j.apmr.2017.10.016
26. Pires D, Cruz EB, Caeiro C. Aquatic exercise and pain neurophysiology education versus aquatic exercise alone for patients with chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015;29(6):538-547. doi:10.1177/0269215514549033
  27. Ibrahim AA, Akindele MO, Ganiyu SO. Motor control exercise and patient education program for low resource rural community dwelling adults with chronic low back pain: A pilot randomized clinical trial. *J Exerc Rehabil.* 2018;14(5):851-863. doi:10.12965/jer.1836348.174
  28. Zimney K, Puentedura EL, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Artic Physiother Theory Pract.* 2016;32(5):332-355. doi:10.1080/09593985.2016.1194646
  29. Wood L, Pain PH-EJ of, 2019 undefined. A systematic review and meta-analysis of pain neuroscience education for chronic low back pain: Short-and long-term outcomes of pain and disability. *Wiley Online Libr.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejp.1314>. Accessed March 11, 2020.
  30. Martinez-Calderon J, Zamora-Campos C, Navarro-Ledesma S, Luque-Suarez A. *The Role of Self-Efficacy on the Prognosis of Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review.* Vol 19. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/j.jpain.2017.08.008