



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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

STRATEGIE DI EDUCAZIONE E IGIENE DEL SONNO IN SOGGETTI CON DOLORE SPINALE CRONICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Candidato:

Dott. Ft Giuseppe Denaro

Relatore:

Dott.ssa Ft, OMPT Elisa Perlo

ABSTRACT

Background: Il low back pain (LBP) e il neck pain (NP) sono le principali problematiche muscoloscheletriche in termini di prevalenza. Rappresentano rispettivamente la prima e la quarta causa di disabilità secondo il *Global Burden of Disease*. Si tratta di condizioni con una storia naturale positiva nella maggioranza dei casi. Tuttavia, in una piccola percentuale di soggetti il dolore diventa persistente/cronico, e questo porta ad alti livelli di disabilità e a una diminuzione della qualità della vita. La maggior parte di questi individui riporta una qualità bassa del sonno, e, in particolare, un individuo con dolore cronico su quattro riporta disturbi del sonno. Si tratta di una correlazione bidirezionale, con la qualità del sonno che contribuisce all'insorgenza e al mantenimento del dolore, e il dolore che a sua volta riduce e altera la qualità del sonno. In letteratura sono stati indagati diverse strategie di trattamento non farmacologico dei disturbi del sonno secondari a dolore cronico. Tuttavia, nessuno studio ha indagato in maniera specifica l'efficacia di queste strategie nel dolore cronico spinale.

Obiettivi: La revisione sistematica ha lo scopo di valutare se interventi non farmacologici mirati a una corretta educazione e igiene del sonno possono avere un ruolo nel miglioramento del dolore e degli altri outcomes (disabilità, qualità della vita) in soggetti con LBP e/o NP cronico.

Materiali e metodi: La revisione sistematica è stata condotta da ottobre 2021 a marzo 2021 nei database Medline, PEDro, Scopus e Cochrane, al fine di individuare studi RCT che includessero adulti con LBP e/o NP cronico non secondario ad altre patologie e con disturbi del sonno insorti o peggiorati successivamente all'insorgenza del LBP/NP, e che indagassero l'efficacia di interventi mirati all'educazione e all'igiene del sonno sul dolore e sugli altri outcomes legati al LBP/NP. La stringa di ricerca è stata costruita utilizzando termini MeSH e parole chiave correlati a "*low back pain*", "*neck pain*", "*sleep*" e "*treatment*", combinati con gli operatori booleani *OR* e *AND*. La qualità metodologica degli studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione è stata valutata utilizzando strumenti di critical appraisal, ovvero il Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). La sintesi dei risultati, riportati in tabella di contingenza, è stata di carattere qualitativo.

Risultati: Dei 2088 record identificati, solamente 4 RCT sono stati inclusi nella revisione sistematica. Il rischio di bias complessivo è risultato incerto. Tutti gli studi hanno preso in considerazione una

popolazione con diverse tipologie di dolore cronico muscoloscheletrico (con una percentuale varia di soggetti con dolore spinale cronico). Per quanto riguarda gli interventi erogati, in tutti e quattro gli studi sono state effettuate delle sessioni di CBT con una parte dedicata all'educazione e all'igiene del sonno. In generale, gli interventi utilizzati sono risultati efficaci nel miglioramento della qualità del sonno in tutti e quattro gli studi. Tuttavia, questi miglioramenti non sono stati accompagnati da miglioramenti nei parametri legati al dolore.

Conclusioni: Sebbene dagli studi inclusi nella revisione sistematica emerga l'efficacia degli interventi di CBT, educazione e igiene del sonno nel miglioramento dei parametri legati alla quantità e qualità del sonno, ci sono diversi limiti metodologici che non permettono di trarre delle conclusioni affidabili. Sono necessari ulteriori studi che prendano in considerazione specificatamente la popolazione con dolore spinale cronico, e che indaghino gli effetti delle strategie educative e di igiene del sonno sugli outcomes correlati al dolore, dal momento che in questa revisione sistematica non sono migliorati parallelamente a quelli legati al sonno.

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 Accenni sul low back pain e il neck pain	3
1.2 Il ruolo del sonno e i disturbi del sonno.....	4
1.2.1 Caratteristiche e funzioni del sonno	4
1.2.3 Raccomandazioni sul sonno	8
1.3 La relazione tra sonno e dolore	9
1.3.1 Modelli interpretativi della relazione tra sonno e dolore ²⁹	10
1.3.2 Meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra sonno e dolore	11
1.3.3 Sensibilizzazione centrale	19
1.4 I disturbi del sonno nel dolore cronico spinale	19
1.5 Strategie terapeutiche non farmacologiche dei disturbi del sonno	20
1.5.1 Terapie psicologiche e comportamentali	20
1.5.2 Esercizio fisico	22
2. MATERIALI E METODI	23
2.1 Review question	23
2.2 Protocollo di revisione.....	23
2.3 Scoping search	23
2.4 Criteri d'inclusione	25
2.5 Metodi di ricerca per l'inclusione degli studi	26
2.6 Selezione degli studi	29
2.7 Raccolta dei dati	30
2.8 Valutazione del rischio di bias	31
3. RISULTATI	31
3.1 Selezione degli studi	31
3.2 Caratteristiche degli studi.....	34
3.2.1 Disegno di studio e caratteristiche del campione	34
3.2.2 Interventi	35
3.2.3 Outcomes e follow up	41
3.2.4 Sintesi dei risultati	45
3.3 Rischio di bias	52
4. DISCUSSIONE	61
4.1. Limiti e punti di forza.....	63

5. CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA	64

1. INTRODUZIONE

Il low back pain (LBP) e il neck pain (NP) sono le principali problematiche muscoloscheletriche in termini di prevalenza. Rappresentano rispettivamente la prima e la quarta causa di disabilità secondo il *Global Burden of Disease*. Si tratta di condizioni con una storia naturale positiva nella maggioranza dei casi. Tuttavia, in una piccola percentuale di soggetti il dolore diventa persistente/cronico, e questo porta ad alti livelli di disabilità e a una diminuzione della qualità della vita.

Tanti sono i fattori che possono influenzare lo sviluppo e il mantenimento del dolore nel tempo, e tanti sono i fattori che possono mediare la relazione tra il LBP e il NP con la qualità di vita e la disabilità della persona. Per questo motivo è emerso dalla letteratura con sempre maggior forza la necessità di inquadrare queste problematiche secondo un modello biopsicosociale, che analizzi tutti gli aspetti della vita della persona correlati al dolore, e che metta la persona stessa al centro del processo di cura, e non più la patologia.

Tra i fattori inerenti alla qualità di vita che si è visto essere maggiormente coinvolti in pazienti con LBP e NP cronico troviamo proprio il *sonno*. La letteratura mostra una forte correlazione tra il dolore cronico e i disturbi del sonno, e si tratta di una correlazione bidirezionale, col dolore che porta a una riduzione della qualità e quantità del sonno, che a sua volta amplifica il dolore, e così via, in un circolo vizioso che si autoalimenta. Dalla necessità di un approccio multimodale per gestire le problematiche muscoloscheletriche – specie se croniche - nasce l'interesse verso strategie terapeutiche rivolte ai disturbi del sonno conseguenti al dolore stesso. Queste strategie spaziano dalle terapie farmacologiche agli interventi cognitivo-comportamentali.

Lo scopo della presente revisione sistematica è proprio quello di analizzare le strategie di educazione e igiene del sonno nella gestione dei disturbi del sonno in soggetti con LBP e NP aspecifico cronico, e di valutare l'effetto di un eventuale miglioramento della qualità del sonno sul dolore stessi. Nel primo capitolo vengono analizzati in prima battuta i presupposti teorici della relazione tra sonno e dolore e la prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione di soggetti con LBP e NP aspecifico cronico. Successivamente, vengono evidenziate le principali strategie non farmacologiche per la gestione dei disturbi del sonno in generale, e nello specifico nella popolazione con dolore cronico (LBP e NP inclusi). A questo primo capitolo fa seguito la descrizione dei *materiali e metodi* attraverso i quali è stato realizzato il processo di raccolta, selezione e inclusione degli articoli scientifici. Vengono inoltre

dichiarate le modalità di valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi e di estrazione dei dati. La seconda parte del lavoro di tesi è composta dalla sezione *risultati* e *discussione*. Verranno presentati i risultati ricavati dall'analisi degli studi inclusi, fornendo anche sintesi schematiche organizzate in tabelle. Verrà inoltre proposta una valutazione qualitativa degli studi inclusi nel lavoro di tesi. Nella sezione della discussione si analizzeranno criticamente i risultati della revisione sistematica, individuando anche eventuali spunti per la ricerca futura. Nelle *conclusioni* si riassume il lavoro di tesi, precisando i principali key points risultati dalla revisione.

1.1 Accenni sul low back pain e il neck pain

Il *Global Burden of Disease* ha definito il *low back pain (LBP)* come “dolore nell’area che va dalla regione posteriore del margine inferiore della dodicesima costa alla piega glutea, senza dolore irradiato in una o entrambe le gambe per almeno un giorno”¹. Si tratta di una problematica molto comune. Nel 2017 la prevalenza stimata del LBP era di 7.5% nella popolazione generale, circa 577 milioni di persone².

Sempre il *Global Burden of Diseases Study 2013* ha preso in esame gli *anni vissuti con disabilità* (YLD- Years Lived with Disability) per un ampio range di malattie in 188 paesi. È emerso che il LBP è la singola condizione che causa più YLD, seguita solo dal disturbo depressivo maggiore.

Circa l’85-95% delle persone che si presentano in primo accesso dal medico o dal fisioterapista non hanno una causa pato-anatomica specifica e identificabile per il loro LBP³. Da qui nasce l’etichetta di “aspecifico”. La percentuale di persone che si presentano in primo accesso con una causa specifica di LBP è di circa 0.7-4.5% per le fratture vertebrali su base osteoporotica, 5% per spondiliti su base infiammatoria, 0-0.7% per tumore, 0.01% per infezioni³.

Si stima che nei paesi europei i costi associati al LBP si aggirino attorno allo 0.1-2% del prodotto interno lordo^{4 5}. L’80% dei costi attribuibili al LBP sono indiretti, riconducibili alla perdita di produttività e di giorni di lavoro^{6 7}.

Il LBP cronico è definito come un LBP che dura più di 12 settimane. Si tratta di una condizione a sé stante, nella quale oltre al dolore il soggetto presenta un’importante disabilità fisica e un forte distress psicologico.

In accordo con le stime ottenute da una recente RS di studi osservazionali condotti in tutto il mondo, la prevalenza del CLBP si aggira attorno al 4.2% in individui di età compresa tra i 24 e 39 anni, e al 19.6%

tra gli individui di età compresa tra 20 e 59 anni, con percentuale superiore nelle donne rispetto agli uomini ⁸.

Il *neck pain (NP)* è definito dalla *IASP* come “dolore percepito come proveniente da qualsiasi parte all’interno della regione delimitata dalla linea nucale superiormente, inferiormente dalla linea trasversale immaginaria passante per l’estremità del processo spinoso di T1 e lateralmente dai piani sagittali tangenti ai bordi laterali del collo” ⁹. Sempre la *IASP* propone una classificazione del NP in base alla variabile temporale per distinguere il dolore acuto, con durata dei disturbi inferiore a tre mesi, da quello cronico, con durata dei disturbi superiore a tre mesi.

La prevalenza puntuale del NP nella popolazione generale è stimata attorno al 4.9%. Secondo il *Global Burden of Disease*, il NP rappresenta la quarta causa di disabilità su 291 condizioni esaminate, in termini di YLD¹⁰.

Occasionalmente il NP può essere legato ad una severa patologia come compressione della radice nervosa o fratture, ma molto più frequentemente non vi è una specifica e identificabile causa, e si parla quindi di neck pain aspecifico. Ha una prognosi prevalentemente benigna ma il 33-65% delle persone che hanno sofferto di un episodio di NP non ottengono una risoluzione dei sintomi a 1 anno di follow-up (controllo clinico) o comunque ne sperimentano un altro episodio¹¹.

1.2 Il ruolo del sonno e i disturbi del sonno

1.2.1 Caratteristiche e funzioni del sonno

Anche dopo decenni di ricerca, molti aspetti sul perché dormiamo e sul ruolo del sonno nella salute di un essere umano rimangono ancora un mistero all’interno delle scienze mediche. Gli studi dimostrano che il sonno è una funzione piuttosto complessa, con effetti su ogni sistema dell’organismo. Molteplici parti del cervello sono coinvolte nella produzione di ormoni e sostanze chimiche che regolano la funzione del sonno e della veglia. Nonostante ci siano ancora molte cose che non conosciamo riguardo al ruolo e ai meccanismi alla base del sonno, la ricerca in questi anni è riuscita a fare luce su ciò che accade nel cervello e nel corpo mentre dormiamo. Da questi studi emerge che il sonno è in stretta connessione con numerosi elementi della salute fisica, emotiva e mentale.

Il corpo regola il sonno attraverso due processi chiave¹²:

- **L’omeostasi sonno/veglia:** descrive il sistema di auto-regolazione attraverso il quale l’organismo percepisce la necessità di dormire in relazione al tempo trascorso in stato di veglia;

- **Il ciclo circadiano:** fa parte del nostro orologio biologico, dura 24 ore e gioca un ruolo fondamentale in diverse funzioni biologiche, incluso il sonno. L'esposizione alla luce solare è ciò che influenza maggiormente i cicli circadiani, favorendo lo stato di veglia durante il giorno, e il sonno durante la notte.

Tanti sono i fattori esterni che possono incidere sui due processi appena descritti. Tra questi troviamo lo stress e la fame, ma anche la caffeina e l'esposizione alla luce artificiale dei dispositivi elettronici¹³.

Ci sono due tipi di sonno: *sonno REM (Rapid Eye Movement)* e *sonno non-REM* (il quale è suddiviso in tre fasi). Ognuno di queste due tipologie di sonno è caratterizzata da specifiche onde cerebrali e attività neuronali. Durante una nottata tipica, il sonno REM e non-REM si alternano in cicli per diverse volte, con fasi di sonno REM più lunghe e profonde man mano che ci si avvicina al mattino.

- **Fase 1:** questa fase di sonno non-REM segna il passaggio dallo stato di veglia a quello di sonno. Durante questo periodo (dura diversi minuti) di sonno leggero, la frequenza cardiaca, il respiro e i movimenti degli occhi rallentano, e i muscoli si rilassano, manifestando dei piccoli spasmi occasionali. Le onde cerebrali iniziano a rallentare rispetto ai pattern dello stato di veglia;
- **Fase 2:** questa fase di sonno non-REM è caratterizzata da un periodo di sonno leggero che precede quello di sonno profondo. La frequenza cardiaca e quella respiratoria rallentano, e i muscoli si rilassano ulteriormente. La temperatura corporea cala drasticamente e i movimenti degli occhi si fermano. L'attività delle onde cerebrali è lenta, ma ci sono dei brevi picchi di attività elettrica. Questa è la fase in cui si passa la maggior parte del tempo durante il sonno;
- **Fase 3:** questa è la fase del sonno non-REM che necessitiamo per sentirci riposati al mattino. Questa fase ha una durata maggiore nella prima metà della notte. Il battito e il respiro raggiungono il loro livello più basso. I muscoli sono completamente rilassati e potrebbe essere difficile svegliare una persona in questa fase. Le onde cerebrali diventano ancora più lente;
- **Sonno REM:** si verifica per la prima volta dopo circa 90 minuti dall'addormentamento. Gli occhi si muovono rapidamente da un lato all'altro dietro le palpebre. L'attività elettrica cerebrale si avvicina a quella dello stato di veglia. Il respiro diventa più veloce e irregolare, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna aumentano, quasi fino a raggiungere i livelli dello stato di veglia. La maggior parte dell'attività onirica si verifica in questa fase, anche se una parte di essa può verificarsi anche durante il sonno non-REM. In questa fase i muscoli delle gambe e delle braccia si paralizzano temporaneamente, cosa che evita di "trasformare in azione" i sogni. Con

l'avanzare dell'età, si passa sempre meno tempo nella fase REM del sonno. Per la consolidazione della memoria sono importanti sia il sonno REM, sia quello non-REM.

Ogni fase del sonno è caratterizzata da un'attività elettrica specifica del cervello, che viene descritta in termini di *onde cerebrali*. Queste onde cerebrali vengono registrate attraverso L'EEG e sono:

- Onde Alpha;
- Onde Beta;
- Onde Theta;
- Onde Gamma;
- Onde Delta.

Ogni tipologia di onda presenta una specifica frequenza e ampiezza. Le onde Alpha si registrano quando una persona è in uno stato di riposo, ma è perfettamente cosciente. Le onde Beta si registrano invece quando una persona è in uno stato di alto focus attentivo, come quando deve compiere un task o è concentrata su qualcosa. Le onde Alpha e Beta corrispondono in generale allo stato di veglia. Le onde Theta si registrano quando una persona passa dallo stato di veglia allo stato di sonno, in particolare quando passa alle fasi 1 e 2 del sonno non REM. Le onde Delta, infine, si registrano in corrispondenza delle fasi 3 e 4 del sonno, ovvero il sonno profondo¹⁴.

Come accennato precedentemente, nonostante non sia stato ancora raggiunto un consenso tra gli esperti riguardo al ruolo del sonno, ci sono numerosi indicatori che supportano la visione del sonno come una funzione biologica essenziale per l'organismo. Dal punto di vista evolutivo, il fatto che il sonno sia presente in quasi tutte le specie - nonostante il fatto che renda vulnerabili e tolga parecchio tempo ad altre attività essenziali come mangiare e procreare - è un forte indicatore della sua importanza per il benessere di un essere umano (e degli animali in generale)¹⁵. Nell'essere umano, il sonno sembra essere di fondamentale importanza per lo sviluppo fisico e mentale dei bambini¹⁶. Negli adulti, una privazione di sonno è stata associata a un ampio spettro di condizioni patologiche, tra cui problematiche cardiovascolari¹⁷, indebolimento del sistema immunitario¹⁸, aumento del rischio di obesità e diabete di tipo 2¹⁹, peggioramento della memoria e della capacità di pensiero, disturbi mentali quali depressione e ansia²⁰.

1.2.2 Definizione e caratteristiche dei disturbi del sonno

La *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* identifica le seguenti sette principali categorie di disturbi del sonno:

- Insonnia;
- Disturbi respiratori legati al sonno;
- Disturbi centrali di iper-sonnolenza;
- Disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia;
- Parasonnie;
- Disturbi del movimento legati al sonno;
- Altri disturbi del sonno.

L'*insonnia* rappresenta il disturbo del sonno più frequente nella popolazione generale, ed è anche quello che troviamo più facilmente in soggetti con dolore cronico.

L'ICSD-3 definisce l'insonnia - in assenza di disturbi del sonno intrinseci o di condizioni e circostanze inadeguate per il sonno (shift workers) - "un disturbo soggettivo caratterizzato da una difficoltà nell'addormentarsi nel mantenere il sonno, che comporta una qualche conseguenza durante il giorno". Le conseguenze durante il giorno si possono manifestare come fatica o malessere, deficit di attenzione, memoria e concentrazione, alterazione della performance lavorativa e scolastica, irritabilità, sonnolenza, perdita di motivazione o energia, frequenti errori o incidenti durante la guida, cefalee, disturbi gastrointestinali, preoccupazione riguardo al sonno. L'insonnia viene definita cronica quando ha una frequenza di più di tre volte a settimana, e si protrae per più di tre mesi²¹. È importante sottolineare che l'insonnia presenta sia degli aspetti quantitativi e misurabili, come le ore totali di sonno perse o il tempo di latenza per addormentarsi, ma presenta anche e soprattutto degli aspetti qualitativi, che il soggetto riporta in termini di scarsa qualità del sonno, sonno poco ristoratore, alterazioni nelle attività di vita quotidiana o uno stress maggiore associato alle alterazioni del sonno.

1.2.3 Raccomandazioni sul sonno

Le raccomandazioni dell'*American National Sleep Foundation* ([How Much Sleep Do We Really Need? | Sleep Foundation](#)) sulle ore di sonno da fare variano in relazione alla fascia d'età²². Nella seguente tabella (Tab.1) viene fatta una sintesi di queste raccomandazioni:

	ETA'	ORE DI SONNO RACCOMANDATE
Neonato	0-3 mesi	14-17 ore
Infante	4-11 mesi	12-15 ore
Bambino	1-2 anni	11-14 ore
Pre-scolare	3-5 anni	10-13 ore
Età scolare	6-13 anni	9-11 ore
Adolescente	14-17 anni	8-10 ore
Giovane adulto	18-25 anni	7-9 ore
Adulto	26-64 anni	7-9 ore
Anziano	65 anni e oltre	7-8 ore

Tab.1 Ore di sonno raccomandate dalla National Sleep Foundation in relazione alla fascia d'età²²

In alcune specifiche circostanze il range di ore consigliato può essere sfiorato di un'ora, rendendo comunque la quantità di sonno accettabile.

In generale, per capire la quantità di ore di sonno necessarie, è importante valutare una serie di fattori individualmente, che riguardano la salute in generale e le attività quotidiane che la singola persona svolge. Ci sono una serie di domande che è bene porsi per valutare i bisogni inerenti al sonno²²:

- Ti consideri produttivo, in salute e felice con sette ore di sonno? Oppure hai notato che necessiti di più ore di sonno per sentirti bene?
- Hai altre problematiche di salute? Hai un alto rischio di sviluppare una qualche malattia?
- Hai un grade dispendio energetico durante la giornata? Pratici con assiduità attività fisica o svolgi un lavoro molto stancante?

- Le tue attività quotidiane richiedono alti livelli di attenzione? Guidi tutti i giorni o lavori con mezzi pesanti? Ti senti mai assonnato durante queste attività?
- Stai sperimentando o hai una storia di disturbi del sonno?
- Senti il bisogno di assumere caffeina per trascorrere la giornata?
- Quando hai più tempo libero, senti il bisogno di dormire di più rispetto a una tipica giornata di lavoro?

È importante considerare il sonno una priorità, e attuare delle buone norme di igiene del sonno, come raccomandato dalle linee guida della *National Sleep Foundation*:

- Cerca di andare a dormire e svegliarti sempre alla stessa ora ogni giorno, compreso il fine settimana;
- Crea e pratica una routine di rilassamento prima di andare a letto, in modo da facilitare l'addormentamento;
- Scegli un materasso e un cuscino che ti supportino e che trovi confortevoli per te;
- Minimizza la possibilità di essere disturbato da suono e luci, e rendi la temperatura e l'odore della stanza ottimali per il sonno;
- Disconnettiti dai dispositivi elettronici almeno mezz'ora prima di andare a letto;
- Monitora e minimizza il consumo di caffeina e di alcool ed evita di consumarli nelle ore prime di andare a letto.

Se si sta sperimentando o ci si accorge che un parente sta sperimentando difficoltà nel sonno, è bene provare a scrivere un *diario del sonno*, per monitorare meglio le difficoltà ed essere d'aiuto nel momento in cui si consulta un professionista sanitario.

1.3 La relazione tra sonno e dolore

I disturbi del sonno e il dolore sono entrambi molto frequenti all'interno della società. Non stupisce quindi il fatto che spesso queste due condizioni co-esistano. Secondo la *National Foundation of Sleep* nel 2015 un cittadino americano su cinque soffre di dolore cronico. La maggior parte di questi individui riporta una qualità bassa del sonno, e in particolare, un individuo con dolore cronico su quattro riporta disturbi del sonno. Le persone che soffrono di dolore – specialmente se si tratta di cronico - sperimentano personalmente difficoltà nell'ottenere un sonno di qualità. Da una survey in Canada

emerge che il 44 % di coloro che hanno difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno presentano una qualche forma di dolore, mentre solo 19 % di coloro che soffrono di questi disturbi del sonno non dichiara nessun tipo di dolore²³.

Alcuni studi sperimentali mostrano che, provocando artificialmente uno stimolo nocicettivo persistente in un campione di gatti (iniezione di formalina a livello del tibiale anteriore) si verifica non solo una modifica dei comportamenti legati alla presenza del dolore, bensì anche un aumento dello stato di veglia e una diminuzione del sonno a onde lente (SWS – Slow Waves Sleep). Rimuovendo lo stimolo nocicettivo, il dolore è scomparso, il sonno leggero è riapparso, ma il SWS e il sonno REM appaiono ancora alterati²⁴. Da un altro studio sperimentale fatto su ratti emerge che la deprivazione di sonno REM induce un abbassamento della soglia dolorosa fino a 96 ore dopo a deprivazione stessa²⁵.

La relazione tra sonno e dolore sembra essere bidirezionale, con la qualità del sonno che contribuisce all'insorgenza e al mantenimento del dolore, e il dolore che a sua volta riduce e altera la qualità del sonno stesso^{26 27 28}.

1.3.1 Modelli interpretativi della relazione tra sonno e dolore²⁹

Ci sono principalmente due modelli interpretativi della relazione tra sonno e dolore: il *modello lineare* e il *modello circolare*. Il primo descrive la relazione tra dolore acuto e disturbi del sonno, con l'esperienza dolorosa che determina una notte di sonno disturbato in pazienti senza precedenti disturbi del sonno, con effetti che nella maggior parte dei casi sono reversibili; il secondo, invece, descrive la relazione tra dolore cronico e disturbi del sonno, con il dolore che porta a una notte di sonno disturbato, che a sua volta amplifica l'esperienza dolorosa, che a sua volta porta a un'altra notte di sonno non ristoratore, e così via (vedi Fig.1 e Fig.2).

Diverse persone che soffrono di una qualche forma di dolore riportano una diminuzione della sintomatologia dolorosa dopo aver dormito bene in termini di qualità e quantità. Questi elementi suggeriscono che, in persone con dolore cronico, gestire e migliorare la qualità del sonno potrebbe avere un impatto non indifferente sulla risoluzione della sintomatologia.



Fig.1 modello lineare: relazione tra dolore acuto e disturbi del sonno

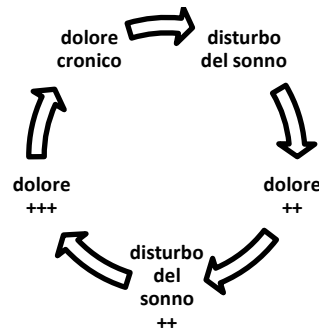


Fig.2 modello circolare: relazione tra dolore cronico e disturbi del sonno

1.3.2 Meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra sonno e dolore

I meccanismi neurobiologici oggi conosciuti alla base del dolore sono di tipo sia neuronale che non neuronale, e riguardano componenti quali i sistemi oppioidi, monoaminergici ed endocannabinoidi, il sistema immunitario, l'asse ipotalamo-ipofisi- surrene, l'adenosina, la melatonina, e molto altro. È stato ipotizzato che questi elementi siano alla base degli effetti che i disturbi del sonno hanno sul dolore^{30 31}.

I sistemi oppioidi

Gli oppioidi svolgono la loro funzione agendo su tre tipi di recettori (mu, delta e kappa), i quali possono essere attivati sia da sostanze endogene come le endorfine, le dinorfine e le encefaline, sia da sostanze esogene come la morfina. Per quanto riguarda il ruolo degli oppioidi nella modulazione della nocicezione e l'analgesia, alcuni studi fatti su popolazione sana hanno dimostrato come il dolore indotto sperimentalmente determini il rilascio di sostanze oppioidi in diverse aree del cervello³². Da altri studi emerge anche che persone con dolore cronico hanno una riduzione nell'espressione dei recettori mu per gli oppioidi³³. Anche se non direttamente testato sugli esseri umani, in letteratura è noto l'effetto dei disturbi e le alterazioni del sonno sul sistema discendente di inibizione del dolore. Tutto ciò

suggerisce che una qualità del sonno inadeguata ha un effetto sul sistema oppioide di modulazione del dolore.

Il sistema monoaminergico

Il sistema monoaminergico (serotonina, norepinefrina e dopamina) è strettamente coinvolto nella modulazione di alcune funzioni neurobiologiche quali la nocicezione. La serotonina - ampiamente diffusa nel SNC e SNP – svolge un ruolo fondamentale nella modulazione endogena del dolore mediata dai recettori oppioidi di tipo μ ³⁴. Il ruolo dei sistemi serotoninergici è ulteriormente confermato dal fatto che i farmaci inibitori del reuptake della serotonina sono efficaci nella gestione di diverse condizioni cliniche dolorose, come la fibromialgia³⁵. Mentre la serotonina a livello del SNC ha un'azione analgesica, nel SNP ha un'azione pro-algesica, rappresentando un ingrediente attivo della “zuppa infiammatoria”³⁶.

Il sistema serotoninergico è importante anche per il controllo dei comportamenti sonno/veglia. A differenza degli anni precedenti in cui si era ipotizzato un ruolo della serotonina nell'inizio e nel mantenimento del sonno profondo non REM, negli ultimi anni la letteratura sta mostrando che la serotonina ha un ruolo predominante nella promozione della veglia e nell'inibizione del sonno REM³⁷. La privazione di sonno è stata associata a cambiamenti nel sistema serotoninergico. In studi animali, è stato visto che la privazione acuta di sonno porta a un aumento dei metaboliti extracellulari della serotonina, mentre una privazione cronica di sonno riduce la sensibilità dei recettori serotoninergici di tipo 1³⁸. Visto il coinvolgimento del sistema serotoninergico sia nei meccanismi di modulazione del dolore, sia nei meccanismi di regolazione sonno/veglia, alterazioni di questo sistema potrebbero spiegare l'iperalgia indotta dalla privazione di sonno.

La norepinefrina (anche detta noradrenalina) è un neurotrasmettitore che nel cervello viene sintetizzato da neuroni localizzati nel *locus coeruleus* (LC) e pochi altri nuclei con proiezioni verso altre regioni del cervello. La norepinefrina attiva i recettori adrenergici e, in base al tipo di recettori attivati (alpha o beta-adrenergici), porta a un aumento nella vigilanza, prontezza all'azione, vasocostrizione e aumento della frequenza cardiaca. Nel complesso, ha un ruolo nella promozione della veglia e della vigilanza³⁹. I livelli di norepinefrina nel sangue calano con l'inizio del sonno, e sono più bassi durante il sonno rispetto allo stato di veglia⁴⁰. In generale, alti livelli di norepinefrina sono incompatibili con il

sonno e possono contribuire allo sviluppo di insonnia e di alcune condizioni caratterizzate da alti livelli di arousal e stress correlati³⁹.

Per quanto riguarda la nocicezione, è stato visto che la norepinefrina ha un effetto analgesico, soprattutto quando abbinata alla serotonina. Il ruolo della norepinefrina come mediatore dei meccanismi pro-algesici della privazione del sonno non è stato ancora ben studiato in letteratura. Tuttavia, è stato visto che inducendo sperimentalmente dolore di tipo neuropatico in modelli di roditori, i livelli di norepinefrina rilasciati dal LC aumentano, e questo potrebbe suggerire un legame tra i disturbi del sonno e il dolore neuropatico⁴¹. L'effetto sull'iperalgia di questa sostanza, tuttavia, non ha ancora evidenze forti a supporto. In generale, una privazione del sonno porta ad aumenti dei livelli di norepinefrina, aumento che comporterebbe anche un effetto analgesico. Ulteriori studi sono necessari al fine di chiarire il ruolo di questo neurotrasmettitore nella modulazione del dolore.

Infine, per quanto riguarda la dopamina, sappiamo essere un forte promotore dello stato di veglia⁴². Si è visto che in persone con privazione del sonno REM, l'aumento del dolore è correlato a una ridotta attività dopaminergica sui recettori D2 del nucleus accumbens⁴³. Somministrando sperimentalmente farmaci agonisti della dopamina per i recettori D2 si è visto che i meccanismi di iperalgia indotti dalla privazione di sonno vengono bloccati, avvallando l'ipotesi secondo cui l'iperalgia da privazione del sonno è mediata da una ridotta attività dopaminergica. Questi risultati sperimentali suggeriscono che, clinicamente, in pazienti con dolore cronico potrebbe essere utile somministrare, oltre ai farmaci ad azione analgesica, anche farmaci dopaminergici⁴³, stando attenti al timing del dosaggio, al fine di evitare un'amplificazione delle alterazioni del sonno che potrebbero comportare un aumento del dolore stesso.

Il ruolo dell'adenosina

L'adenosina è un neuromodulatore coinvolto nella regolazione di diverse funzioni, tra le quali la regolazione del ciclo sonno/veglia e la nocicezione. L'adenosina ha un'azione di regolazione e di promozione del sonno, ed è stato visto che un aumento dei livelli extracellulari di questa sostanza a livello del prosencefalo e della corteccia in generale porta a un aumento dello stato di veglia^{44 45}. Inoltre, un aumento di adenosina nel prosencefalo si è visto essere correlato a un aumento della frammentazione del sonno nei ratti, suggerendo un ruolo dell'adenosina nella genesi dei disturbi del sonno.

Per quanto riguarda la nocicezione, l'adenosina è coinvolta sia nei meccanismi pro-algesici, sia nei meccanismi analgesici, in particolare attraverso l'azione sui recettori di tipo A2a. Riguardo alla correlazione tra alterazioni del sonno e dolore e la mediazione dell'adenosina, alcuni studi sperimentali evidenziano che, somministrando caffeina a dei ratti (la caffeina promuove lo stato di veglia essendo un antagonista dei recettori A2a dell'adenosina) diminuisce l'iperalgia indotta dalla privazione di sonno⁴². Questo è confermato dal fatto che somministrando farmaci agonisti dell'adenosina sui recettori A2a si amplifica l'effetto iperalgesico dalla privazione del sonno.

L'ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore prodotto da cellule nel sistema nervoso centrale e periferico, e regola diversi sistemi, quali il sistema immunitario, cardiovascolare e il sistema nervoso stesso.

Per quanto riguarda la nocicezione, da alcuni studi è stato evidenziato – utilizzando topi knockout dove veniva ridotta l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) - un importante ruolo della NOS a livello neuronale (in particolare della radice del ganglio dorsale) sull'ipersensibilità meccanica dopo una lesione nervosa. Somministrando infatti farmaci inibitori della NOS neuronale, si attenuava questa ipersensibilità.

L'ossido nitrico svolge un ruolo chiave anche nell'omeostasi sonno/veglia. Da studi effettuati su modelli di murini è emerso che i marcatori dell'ossido nitrico a livello del proencefalo raddoppiano con la privazione del sonno^{46 47}. Damasceno e colleghi hanno evidenziato un aumento dei livelli di NO a livello del grigio periacqueduttale (PAG) in seguito alla privazione di sonno REM in modelli di ratti⁴⁸.

Sistema orexinergico

Il sistema orexinergico è stato scoperto negli anni 90, ed è formato da due neuropeptidi (orexina A/orexina B, conosciuti anche come ipocreatina 1 e 2) e due recettori. I neuroni che producono orexina si trovano nell'area laterale dell'ipotalamo e hanno proiezioni in diverse aree del cervello, molte delle quali sono coinvolte nella regolazione del sonno e della veglia⁴⁹. Una diminuzione dei livelli di orexina è correlata ai disturbi di tipo narcolettico in animali e umani. L'orexina è coinvolta anche in altre funzioni fisiologiche e comportamentali, tra le quali la modulazione del dolore. Da alcuni studi, i livelli di orexina A aumentano in relazione a una privazione del sonno REM⁵⁰. Viceversa, da altri studi fatti su topi con aterosclerosi, una frammentazione del sonno era correlata a una diminuzione dell'espressione di

orexina a livello dell'ipotalamo⁵¹. Nel complesso, quindi, il sistema orexinergico può avere diverse azioni sul ciclo sonno/veglia.

Il sistema orexinergico media anche la nocicezione, in particolare a livello del PAG⁵². Troviamo fibre immunoreattive di orexina A in alcuni strati del corno dorsale del midollo spinale, indicando quindi un suo ruolo nella trasmissione e modulazione dei segnali dolorosi. Diversi studi hanno mostrato che iniezioni intratecali di orexina A producono effetti analgesici e anti-allodinici in modelli di ratti con dolore neuropatico, post-chirurgico e infiammatorio⁵³. Visto il coinvolgimento tanto nella trasmissione e modulazione del dolore quanto nella regolazione del ciclo sonno/veglia, il sistema orexinergico potrebbe spiegare in parte l'iperalgia causata da disturbi del sonno.

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) ha un ruolo chiave nei meccanismi di risposta allo stress fisico e psicologico. Il rilascio di CRH (ormone di rilascio della corticotropina) da parte dell'ipotalamo stimola la secrezione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) da parte dell'ipofisi, la quale a sua volta stimola la secrezione di glucocorticoidi dalla corticale del surrene. Questo asse è fortemente correlato al sistema immunitario, in quanto la produzione di citochine pro-infiammatorie attiva questo asse portando a un aumento dei livelli di cortisolo⁵⁴. Il cortisolo, viceversa, ha un'azione inibitoria sulla produzione di citochine infiammatorie, tra cui l'IL-1 e l'IL-6, conosciute per essere delle sostanze che sensibilizzano i nocicettori in periferia o i neuroni coinvolti nella trasmissione del dolore a livello centrale⁵⁵. Dunque, il cortisolo e i glucocorticoidi sintetici (prednisolone e desametasone) modulano la nocicezione in maniera indiretta, inibendo il rilascio di sostanze pro-infiammatorie, citochine e prostaglandine. In pazienti con dolore cronico (LBP, cefalea, fibromialgia, artrite reumatoide) sono stati evidenziati delle alterazioni dell'HPA, che si traducono o ben in una riduzione della reattività di questo asse e una ridotta produzione di cortisolo, o ben in un'iperattività di entrambe⁵⁶. Queste disfunzioni determinano un disequilibrio tra l'HPA e il sistema immunitario, portando a una ridotta immunoregolazione e un'inflammation di basso grado (*low grade inflammation*).

Oltre a questo, in letteratura si evidenzia anche un piccolo aumento del cortisolo come conseguenza di un sonno deficitario⁵⁷, e un'impennata maggiore dei livelli di cortisolo in risposta allo stress⁵⁸. Ad esempio, in questo studio sperimentale, diversi soggetti venivano sottoposti a una restrizione del sonno durante la settimana che dovevano poi recuperare durante il fine settimana, il tutto per circa tre

settimane. Questo portava ad aumenti dei livelli di cortisolo⁵⁹. In individui con sintomi di insonnia, sono stati registrati aumenti dei livelli basali di cortisolo e un'iperattività dell'HPA agli stressors esterni. È interessante evidenziare che proprio questa iperattività è stato visto essere alla base della relazione tra disturbi del sonno e iperalgesia.

Sistema immunitario

La risposta del sistema immunitario alle infezioni e alle lesioni tissutali è l'infiammazione, la quale include la produzione di mediatori infiammatori come le prostaglandine e le citochine. Piccoli aumenti di questi mediatori (identificati come "infiammazione di basso grado") si possono trovare anche in assenza della risposta infiammatoria tipica (data da un'infezione o da un danno tissutale). Questi aumenti sono riconducibili a meccanismi di stress cellulare⁶⁰. Una regolazione dall'alto di questi mediatori infiammatori è presente in diverse condizioni dolorose, ma anche in condizioni di disturbi del sonno.

Le *prostaglandine* sono dei tipici markers dell'infiammazione che stanno alla base di alcuni sintomi cardine dell'infiammazione, come la febbre e il dolore. Il ruolo delle prostaglandine nella genesi di questi sintomi è dimostrato dall'effetto terapeutico dei FANS come l'ibuprofene o l'aspirina, i quali bloccano la sintesi delle prostaglandine stesse attraverso l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi (COX-1 E COX-2)⁶¹.

Per quanto riguarda il ruolo delle prostaglandine nella regolazione del sonno, da alcuni studi sperimentali sull'uomo è emerso che la somministrazione di aspirina con le dosi giornaliere raccomandate porta a un sonno disturbato, supportando il ruolo delle prostaglandine nella modulazione del sonno stesso^{62 63}. Viceversa, determinando sperimentalmente una restrizione del sonno, i livelli di prostaglandine aumentano negli animali⁶⁴, così come aumentano i metaboliti delle prostaglandine di tipo 2 nelle urine (nell'uomo)⁶⁵.

Le *citochine* (IL-6, TNF alfa), come le prostaglandine, sono delle sostanze che promuovono la nocicezione, e che sono in grado di sensibilizzare i nocicettori in periferia e i neuroni coinvolti nella nocicezione a livello centrale, determinando iperalgesia⁵⁵. Aumenti di IL-6 in periferia o a livello del midollo spinale sono stati correlati a diverse condizioni dolorose in modelli animali⁶⁶. Somministrando IL-6 si può indurre iperalgesia, e, viceversa, i farmaci che bloccano l'IL-6 possono ridurre l'iperalgia⁶⁶.

Per quanto riguarda il sonno, la letteratura evidenzia una correlazione tra disturbi del sonno e aumento dei livelli di IL-6 e in generale di citochine, portando a uno stato di infiammazione di basso grado⁶⁰. Sperimentalmente è stato visto che dopo periodi di restrizione del sonno prolungati, l'aumento delle IL-6 nel sangue era correlato a un aumento del dolore⁶⁷. L'infiammazione di basso grado potrebbe essere il meccanismo alla base che lega il dolore cronico ai disturbi del sonno.

La melatonina

La sintesi di questa molecola, il principale ormone prodotto dall'epifisi, è stimolata dal buio e ridotta dalla luce. Nell'uomo, i picchi di melatonina si verificano durante la notte. Un abbassamento dei livelli di melatonina è stato evidenziato nella popolazione dei lavoratori notturni (*shift workers*), i quali sono esposti alla luce artificiale, ma anche in soggetti che sono esposti alla luce artificiale dei dispositivi elettronici come smartphones e tablets prima di andare a dormire⁶⁸. La melatonina ha diverse azioni e proprietà, compresa un'azione analgesica e antinfiammatoria e un'azione di promozione del sonno⁶⁹. I meccanismi con cui la melatonina può regolare l'attività infiammatoria dei mediatori come le prostaglandine e le citochine non è ben conosciuta, ma si ipotizza possa coinvolgere le endorfine, i recettori GABA, i recettori per gli oppioidi e la via ossido nitrico-arginina⁷⁰. La somministrazione di melatonina può avere un effetto positivo in alcuni disturbi del sonno, tra i quali l'insonnia e il disturbo chiamato *Delayed Sleep Phase Syndrome* (disturbo caratterizzato da un orario di addormentamento e di risveglio ritardati che sono in conflitto con gli orari del proprio lavoro o stile di vita)⁷¹.

È stato visto che in pazienti che soffrono di dolore cronico, la somministrazione di melatonina abbassa i livelli di dolore^{72 73}. In uno studio sperimentale animale, si è visto che la somministrazione di melatonina attenuava lo sviluppo di dolore neuropatico a seguito di un danno nervoso⁷⁴. Questo ci suggerisce uno dei potenziali meccanismi secondo cui i disturbi del sonno potrebbero facilitare il dolore.

Il sistema endocannabinoide

Si tratta di un sistema filogeneticamente molto antico, risalente addirittura agli antenati unicellulari comuni a piante e animali. Gli endocannabinoidi sono lipidi che si legano a recettori cannabinoidi espressi a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Il sistema endocannabinoide svolge un ruolo importante per un ampio spettro di funzioni biologiche, tra le quali la modulazione del dolore e la regolazione del sonno. In una revisione sistematica con più di 6000 pazienti affetti da dolore cronico è

emerso che la riduzione del dolore era più grande di almeno il 30% nel gruppo con somministrazione di cannabinoidi rispetto al gruppo placebo⁷⁵. Gli endocannabinoidi esercitano la loro azione antinocicettiva attraverso l'attenuazione della risposta infiammatoria nel dolore infiammatorio e neuropatico, e portano anche a una diminuzione dell'attivazione del sistema oppioide necessaria al fine di modulare il dolore⁷⁶.

I livelli di endocannabinoidi variano durante il ciclo sonno veglia, con livelli più alti durante lo stato di veglia⁷⁷. Una restrizione del sonno porta a un aumento degli endocannabinoidi in soggetti sani^{78 79}. Questo aumento si può spiegare con un aumento della fame indotto dalla restrizione del sonno. Tuttavia, tale aumento non può spiegare l'effetto iperalgesico conseguente a un deficit del sonno, suggerendo che sono altri i mediatori che possono spiegare tale relazione. Da studi preliminari si evince che alte dosi di CBD aumentano il tempo di sonno totale e riducono i livelli di arousal in soggetti con insonnia⁸⁰. Da una recente revisione sistematica, possiamo vedere che nella maggior parte degli RCT inclusi l'uso di cannabinoidi è associato a un moderato effetto analgesico nella gestione del dolore cronico non cancro correlato, e un miglioramento del sonno riportato soggettivamente⁸¹. In alcune condizioni caratterizzate da dolore neuropatico, si è visto che lo spray oromucosale di THC o CBD sembra migliorare il sonno e il dolore⁸².

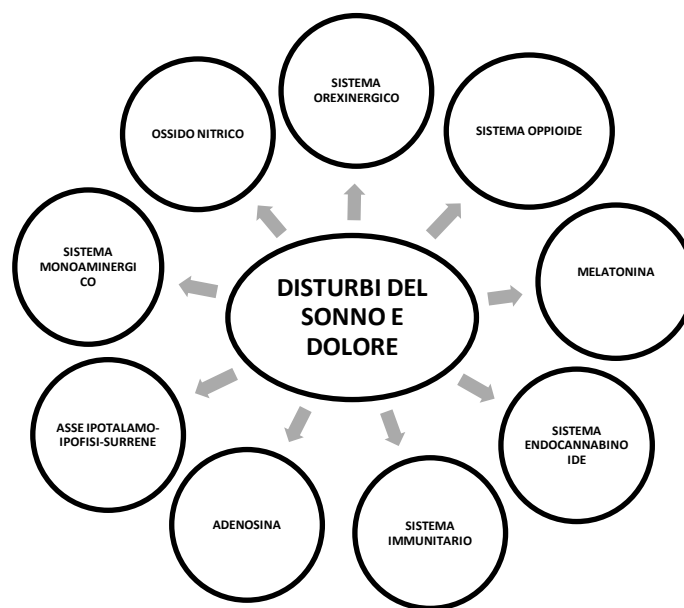


Fig 3. Sistemi coinvolti nella relazione tra disturbi del sonno e dolore

1.3.3 Sensibilizzazione centrale

Un altro fenomeno che vale la pena citare quando si parla di relazione tra disturbi del sonno e dolore è la *sensibilizzazione centrale*. Essa viene definita come un'aumentata risposta neuronale agli stimoli all'interno del sistema nervoso centrale⁸³. Nonostante si tratti di un fenomeno studiato principalmente in laboratorio, è bene esserne consapevoli e tenerla in considerazione nel processo di ragionamento clinico⁸⁴. Dal momento che la privazione del sonno comporta un'iperalgia e un'alterazione nei meccanismi di modulazione endogena del dolore, è facile vedere il fenomeno della sensibilizzazione centrale all'interno della relazione bidirezionale tra sonno e dolore^{85 86}. Ci sono alcuni studi che evidenziano che soggetti con osteoartrite di ginocchio hanno più probabilità di andare incontro a meccanismi tipici della sensibilizzazione centrale se soffrono anche di insonnia⁸⁷. In un altro studio è stato evidenziato che, un campione di soggetti con dolore cronico, i disturbi del sonno erano strettamente legati a un'aumentata iperalgia, valutata attraverso i test di sensibilità quantitativi (quantitative sensory testing)⁸⁸. Questo suggerisce che i disturbi del sonno possono non solo perpetuare ed esacerbare i meccanismi di ipereccitabilità all'interno del SNC, ma possono avere anche un ruolo come fattori eziologici.

1.4 I disturbi del sonno nel dolore cronico spinale

In generale, i disturbi del sonno hanno una prevalenza molto alta nei pazienti con dolore cronico. Si stima che tra 53 e il 90% di questi pazienti riferisce una qualche forma di insonnia, più o meno importante.

Il Low Back Pain (LBP) e il Neck Pain (NP) - in particolare nella loro forma cronica – sono diventati nelle ultime decadi uno dei principali problemi medici e socioeconomici. Nonostante il fatto che la percentuale di pazienti con LBP cronici sia bassa (circa 10-20%), per questa fetta di pazienti viene utilizzata più dell'80% della spesa sanitaria, con risultati molto limitati. Per la gestione di questi pazienti, ci sono diversi fattori inerenti alla qualità della vita e alla sfera psicosociale che troppo spesso vengono trascurati⁸⁹. Tra questi troviamo proprio il sonno, che può essere seriamente disturbato e alterato in questi pazienti. I pazienti con LBP e disturbi del sonno hanno una probabilità di essere ospedalizzati due volte maggiore rispetto a quella di pazienti con LBP senza disturbi del sonno^{90 91}.

La ricerca attuale suggerisce che, nonostante i disturbi del sonno siano una conseguenza del dolore cronico, essi possono alterare la modulazione del sonno, la percezione del dolore e determinare

iperalgnesia. Si tratta quindi di un circolo vizioso, con il dolore che disturba il sonno, che a sua volta può esacerbare il dolore, e così via^{67 92}. Nei pazienti con LBP e NP, soprattutto se cronici, non si dovrebbe mai trascurare la valutazione dei disturbi del sonno nella gestione della condizione dolorosa.

Diversi sono gli studi primari, le revisioni sistematiche e le metanalisi che hanno indagato la prevalenza dei disturbi del sonno in soggetti con LBP e NP (dolore spinale). Nello studio retrospettivo di Arnter e colleghi⁹³, la prevalenza di disturbi del sonno in soggetti con LBP e NP cronico è del 42.2%, con circa il 19.8% dei soggetti che riportavano un disturbo del sonno importante (< 4 ore di sonno/notte). Secondo un'altra metanalisi di 13 studi, la prevalenza di disturbi del sonno in soggetti con LBP è del 58.7% (intervallo di confidenza al 95% 56.4%-60.7%)⁹⁴. Marty e colleghi hanno valutato la qualità del sonno in un gruppo di soggetti con LBP cronico rispetto a un gruppo di controllo, evidenziando che circa il 49.5% dei soggetti con LBP riportava una qualità del sonno scarsa o molto scarsa⁹⁵.

1.5 Strategie terapeutiche non farmacologiche dei disturbi del sonno

Secondo le linee guida dell'ICSD-3, il trattamento dell'insonnia è raccomandato quando questo determina un impatto negativo significativo sulla qualità di vita del paziente e sulla sua salute. Il trattamento si basa su due principali tipologie, che possono essere proposte singolarmente oppure in combinazione: terapie psicologiche-comportamentali e farmacologiche²¹. In questa sezione verranno analizzate esclusivamente le terapie non farmacologiche, dal momento che sono il principale oggetto di studio della revisione sistematica. Le principali terapie non farmacologiche per la gestione dei disturbi del sonno sono analizzate di seguito.

1.5.1 Terapie psicologiche e comportamentali

Queste terapie hanno lo scopo di individuare e gestire i fattori che possono sviluppare e perpetuare i disturbi del sonno, quali ansia, frustrazione, aspettative negative, preoccupazioni e credenze errate⁹⁶. I capisaldi delle terapie cognitivo comportamentali per la gestione dei disturbi del sonno sono:

1. Individuare il comportamento maladattativo e le credenze errate che hanno contribuito alla genesi e al mantenimento del disturbo;
2. Rendere il paziente consapevole di queste distorsioni cognitive e lavorare col paziente al fine di rielaborare questi fattori rendendoli adeguati;

3. Utilizzare tecniche specifiche per estinguere l'associazione tra sforzo di addormentamento e aumento dell'arousal, minimizzando l'impatto del tempo speso ad attendere il sonno, e contestualmente promuovendo l'associazione tra sonno e rilassamento;
4. Utilizzare altre tecniche psicologiche e comportamentali specifiche per diminuire l'arousal psicofisiologico e l'ansia riguardo al sonno.
5. Promuovere adeguate strategie di igiene del sonno, con cicli sonno-veglia regolari e attività che promuovono il sonno.

Come accennato in precedenza, esistono diverse tecniche psicologiche specifiche per lavorare sugli aspetti elencati in precedenza. Tra le tecniche più efficaci ritroviamo:

- **Stimulus control:** ha l'obiettivo di eliminare l'associazione negativa tra il letto e le conseguenze negative quali veglia, frustrazione e preoccupazione, che spesso sono una conseguenza di periodi prolungati di veglia. Tali modifiche comportamentali possono creare un'associazione positiva tra letto e riposo e ristabilire un programma sonno-veglia stabile. I consigli proposti a tal fine sono i seguenti: "vai a letto solo quando sei stanco", "mantieni un orario regolare", "evita riposini durante il giorno", "usa il letto solo per dormire", "evita di guardare frequentemente l'orologio quando sei a letto", "se non ti addormenti entro 20 minuti, esci dal letto, effettua un'attività di rilassamento e poi ritorna a letto".
- **Cognitive Behavioral Therapy:** è una combinazione di terapia cognitiva con trattamenti comportamentali (ad esempio Stimulus Control) con o senza rilassamento. Ha l'obiettivo di cambiare le credenze scorrette e le aspettative negative riguardo al sonno del paziente. Utilizza un metodo psicoterapeutico per ricostruire i percorsi cognitivi con concetti positivi e appropriati riguardo al sonno e al suo effetto. Comuni distorsioni cognitive identificate durante il trattamento includono: "non posso dormire senza farmaci", "ho un disequilibrio chimico", "se non riesco a dormire dovrei stare nel letto a riposare", "la mia vita sarà rovinata se non riesco a dormire".
- **Relaxation Training:** è costituito da rilassamento muscolare progressivo, immaginazione guidata, respirazione addominale. Spesso associato a Cognitive Behavioural Therapy, propone un rilassamento muscolare progressivo di vari distretti;

- **Sleep restriction:** consiste nel limitare il tempo trascorso a letto per massimizzare l'efficienza del sonno. Ai pazienti viene chiesto di stimare le ore totali di sonno attraverso un diario del sonno, e di restringere le ore passate a letto in base alla media della stima fatta in precedenza. Il tempo trascorso a letto non dovrebbe essere al di sotto delle cinque ore, e l'orario in cui ci si alza dovrebbe essere mantenuto costante durante il trattamento. L'efficienza del sonno è calcolata dividendo le ore totali di sonno col tempo trascorso a letto, moltiplicando il tutto per 100. Quando l'efficienza del sonno supera il 90%, il tempo trascorso a letto dovrebbe essere aumentata di 15-20 minuti. Questo calcolo viene ripetuto di settimana in settimana. È stato dimostrato che la *sleep restriction therapy* diminuisce il tempo di latenza da 48 a 19 minuti, affermandosi come una delle tecniche più efficace, anche quando utilizzata da sola.

1.5.2 Esercizio fisico

Nonostante le linee guida non prendano in considerazione in modo diretto l'attività fisica come strategia terapeutica per i disturbi del sonno, visti i suoi effetti su numerosi aspetti della salute, potrebbe essere una valida opzione da integrare alle altre tipologie di trattamento.

Il ruolo dell'esercizio fisico nella gestione dei disturbi del sonno non è chiaro. Ci sono diversi studi che analizzano l'effetto dell'esercizio sul sonno, ma spesso sono stati condotti su popolazione sana, senza disturbi del sonno. Una metanalisi ha riportato che l'esercizio ha un moderato effetto benefico sul sonno, aumentando quello ad onde lente e il tempo di sonno totale e diminuendo la latenza dell'insorgenza del sonno⁹⁷. Uno studio di Yang del 2012 ha indagato l'efficacia dell'esercizio nella gestione dei disturbi del sonno in una popolazione adulta, concludendo che l'esercizio ha un effetto moderato sulla qualità del sonno⁹⁸. Un altro RCT ha indagato l'efficacia dell'esercizio aerobico nel migliorare la qualità del sonno in adulti con insonnia, evidenziando buoni risultati in termini di qualità del sonno, vitalità e umore riportati dai pazienti⁹⁹.

Tra le raccomandazioni sull'igiene del sonno troviamo quella di svolgere attività fisica al mattino o nel primo pomeriggio ma non alla sera, sulla base del fatto che alcuni studi hanno evidenziato che un aumento della temperatura corporea troppo vicino all'ora di coricarsi interferisce con il suo naturale abbassamento che si verifica la sera e nel momento in cui vengono attivati i meccanismi fisiologici che inducono il sonno¹⁰⁰. Tuttavia, questa raccomandazione deve essere contestualizzata sulla base di

alcuni fattori individuali, come il livello di attività fisica del soggetto o la presenza di eventuali disturbi del sonno. Ci sono infatti altri studi che non mostrano alcuna differenza tra gli individui che hanno svolto un'attività vigorosa o moderata entro 4 ore prima di coricarsi e quelli che hanno svolto un'attività vigorosa o moderata più di 4 ore prima di coricarsi, in termini di tempo di latenza, mantenimento e durata del sonno.

Il ruolo dell'attività fisica è sostenuto dagli effetti neurofisiologici indotti dalla stessa. Questi effetti potrebbero essere in comune con i meccanismi neurobiologici alla base della relazione tra sonno e dolore. Ad esempio, l'esercizio fisico induce la liberazione da parte dell'ipotalamo di neurotrasmettitori¹⁰¹, come le endorfine, i cui ridotti livelli sono stati invece riscontrati in entrambe le condizioni di disturbo del sonno e dolore^{57 28}. Considerando che l'esercizio terapeutico è un intervento a basso costo, ampiamente disponibile e con effetti collaterali minimi se svolto in modo appropriato, dovrebbe essere considerato una possibile alternativa nel trattamento dei disturbi del sonno^{102 103}.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Review question

Il quesito al quale questa revisione sistematica si propone di rispondere è: “Possono interventi di educazione, igiene e gestione del sonno migliorare gli outcomes legati al dolore in soggetti con CSP (Chronic Spinal Pain) e disturbi del sonno secondari ad esso”?

La revisione è stata redatta sulla base delle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹⁰⁴ e le raccomandazioni della Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook)¹⁰⁵.

2.2 Protocollo di revisione

È stato redatto a priori un protocollo di revisione (Allegato 1)

2.3 Scoping search

È stata eseguita una scoping search al fine di individuare, qualora presenti, revisioni sistematiche riguardanti il quesito clinico oggetto della seguente revisione sistematica. Tale ricerca è stata eseguita su:

- Google scholar
- Cochrane library
- PROSPERO

Sono state individuate tre revisioni sistematiche con un quesito clinico sovrapponibile a quello della seguente revisione sistematica. Per ognuna delle revisioni trovate, è stato individuato il protocollo registrato su PROSPERO e sono stati confrontati i criteri d'inclusione con quelli del protocollo della presente revisione.

I risultati della scoping search sono riportati nella tabella 3 (**Tab 3**):

Database	Articoli individuati	Criteri di eleggibilità
PROSPERO	Efrosini Papaconstantinou et al. 2021 ¹⁰⁶ <i>Effectiveness of non-pharmacological interventions on sleep characteristics among adults with musculoskeletal pain and a comorbid sleep problem: a systematic review</i>	- RCT, studi coorte, studi caso-controllo; - Adulti con dolore muscoloscheletrico aspecifico; -interventi non farmacologici di vario tipo (interventi ambientali, interventi comportamentali, interventi fisioterapici, interventi multimodali) e interventi farmacologici combinati con interventi multimodali non farmacologici; - Qualsiasi intervento non farmacologico, interventi farmacologici; - Outcome legati al sonno e outcomes legati alla salute (qualità della vita, dolore, disabilità)
Google scholar	Janannii Selvanathan et al. 2021 ¹⁰⁷ <i>Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain e A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	- RCT - Adulti con dolore di tipo non maligno (fibromialgia, dolore muscoloscheletrico, artrite); - Interventi cognitivi comportamentali mirati al miglioramento dell'ambiente legato all'addormentamento, dell'ansia e dei pensieri disfunzionali legati al sonno (in gruppo o individuali, per 6-8 settimane);

		- Usual care, interventi considerati passivi (educazione sul sonno singolarmente, monitoraggio dei sintomi, ecc), liste d'attesa; - Outcomes principali: cambiamenti self-reported del sonno e del dolore
Google scholar	Nicole K.Y. Tang et al. 2015 ¹⁰⁸ <i>Nonpharmacological Treatments of Insomnia for Long-Term Painful Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Patient-Reported Outcomes in Randomized Controlled Trials</i>	- RCT - Adulti con condizioni dolorose croniche (sia cancer-related che non-cancer related) e disturbi del sonno; - Interventi di igiene del sonno, stimulus control, sleep restriction, CBT, ecc... - Qualsiasi intervento non farmacologico di controllo; - Outcomes principali: dolore, sonno, fatica, umore qualità della vita
Google scholar	K.K.N. Ho et al. 2019 ¹⁰⁹ <i>Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	- RCT - Soggetti con osteoartrosi o dolore spinale (senza restrizione di età/genere/durata ecc...) e disturbi del sonno; - Qualsiasi tipo di intervento mirato alla gestione del disturbo del sonno (sia farmacologico che non); - Usual care, liste d'attesa, nessun intervento, interventi placebo; - Outcome principale: dolore

Tab.3 Caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate attraverso la scoping search

2.4 Criteri d'inclusione

Tipologia degli studi

Sono stati inclusi unicamente RCTs in quanto rispondono correttamente a quesiti clinici di efficacia d'intervento riducendo la probabilità di bias nella determinazione degli outcomes e, in accordo con il *Centre for Evidence-based Medicine* (<https://www.cebm.net/>), forniscono il massimo livello di evidenza¹¹⁰. Sono stati inclusi unicamente studi pubblicati in lingua inglese, spagnola e italiana. Non sono state imposte a priori restrizioni rispetto alla data di pubblicazione o classificazione degli RCTs in funzione di obiettivi, modalità di assegnazione dei partecipanti, unità di randomizzazione, numero di

partecipanti, numero di centri coinvolti, conoscenza del trattamento assegnato o considerazione delle preferenze dei partecipanti.

Tipologia di partecipanti

Sono stati inclusi solamente soggetti affetti da LBP e/o NP aspecifico cronico con più di 18 anni, con disturbi del sonno secondari alla comparsa della sintomatologia dolorosa. Per essere considerato come dolore cronico, è stata stabilita una soglia di persistenza del dolore di almeno tre mesi. Sono stati esclusi tutti quei soggetti con dolore spinale conseguente a patologie specifiche di tipo tumorale, reumatico, infettivo o neurologico. Sono stati esclusi i soggetti con disturbi del sonno presenti prima della comparsa della sintomatologia dolorosa. Sono stati esclusi soggetti con NP e/o LBP acuto (<1 mese) o subacuto (>1 mese e < 3 mesi). La diagnosi di disturbo/i del sonno deve esser effettuata tramite PROMs, quali il diario del sonno, la PSQI, la ISI, AIS, ecc... Non trattandosi di disturbi intrinseci del sonno, non vengono considerati esami strumentali specifici

Tipologia di interventi

Sono stati considerati tutti gli interventi non farmacologici mirati di educazione, gestione e igiene del sonno, come singoli interventi o in combinazione con altri interventi. Questi interventi includono *terapie cognitivo-comportamentali, strategie di restrizione del sonno, stimulus control, training autogeno, rilassamento*. Sono stati inclusi, dunque, tutti gli studi che utilizzavano strategie volte al cambiamento e al miglioramento delle abitudini, dei comportamenti e dei pensieri disfunzionali in relazione al sonno.

Tipologia di outcomes

Sono stati considerati come outcomes principali il miglioramento della qualità del sonno e il dolore. come misure di valutazione del miglioramento della qualità del sonno sono stati considerati tutti i tipi di PROMs, così come per il dolore. Come outcomes secondari sono stati considerati il miglioramento della qualità di vita e dei livelli di disabilità. Anche per questi, le misure di outcome incluse sono i PROMs.

2.5 Metodi di ricerca per l'inclusione degli studi

È stata effettuata una ricerca nelle seguenti banche dati:

- Medline
- Cochrane library
- Scopus
- Pedro

Per ogni banca dati, è stata elaborata una specifica stringa di ricerca, secondo la metodologia PICO. Laddove possibile, sono stati utilizzati i termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e sono state effettuate combinazioni tramite operatori booleani ("AND", "OR", "NOT") in linea con il quesito clinico.

Il modello PICO è stato costruito come segue:

- **P (Population):** soggetti di età superiore a 18 anni con LBP e/o NP cronico e disturbi del sonno secondari ad esso/i
- **I (Intervention):** educazione e igiene del sonno (trattamenti cognitivo-comportamentali, counseling, ecc...)
- **C (Comparison):** -
- **O (Outcome):** dolore, qualità della vita, disabilità, sonno

Stringa di ricerca per Medline

("chronic spinal pain" OR "spinal pain" OR "low back pain" OR "neck pain" OR "chronic low back pain" OR "chronic neck pain" OR neck pain[mesh] OR low back pain [mesh] OR "non-specific neck pain" OR "non-specific low back pain") AND (sleep[mesh] OR sleep OR insomnia* OR "insomnia symptom*" OR parasomnias OR "sleep duration" OR dyssomnias [mesh] OR sleep-wake transition disorders [mesh] OR "sleep-wake transition disorder*" OR "chronic insomnia" OR "sleep quality" OR "sleep habit*" OR sleepiness OR drowsiness OR "sleep disorder*" OR "sleep disturbance*" OR "sleep problem*" OR nightmare* OR "sleep stage*" OR "sleep arousal disorder*" OR "sleep arousal" OR "sleep disorders, circadian rhythm" OR "REM sleep" OR "REM sleep behavior disorder" OR "sleep disorders, intrinsic" OR "sleep interruption*" OR "interrupted sleep" OR "sleep fragmentation" OR "insufficient sleep" OR "non-restorative sleep" OR somnolence OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR sleeplessness OR "insomnia disorder*" OR "sleep dysfunction*" OR "pre-sleep arousal" OR "secondary insomnia*" OR "early awakening")) AND ("sleep

hygiene" OR "sleep hygiene education" OR "sleep education" OR "sleep management" OR "sleep hygiene"[MeSH Terms] OR "good sleep habit*" OR "bedtime restriction" OR "bedtime restriction therapy" OR "stimulus control" OR "stimulus control instruction*" Or "stress management" OR "relaxation therapy" OR "sleep restriction therapy" OR "cognitive behavioral therapy"OR CBT OR "behavioral therapy" OR "cognitive-behavioral therapy" OR "cognitive behavioral approach" OR "cognitive behavioral intervention*" OR "behavioral approach"OR "psychotherapy" OR mindfulness OR mindfulness[MeSH Terms] OR "cognitive behavioral therapy"[MeSH Terms] OR psychotherapy[MeSH Terms] OR "autogenic training" OR psychoeducation OR intervention OR treatment* OR "physical therap*" OR physical therapy modalities[mesh] OR intervention[mesh] OR physical therapy[mesh] OR tips OR information OR "sleep advice*" OR "cognitive intervention*" OR "counseling")

Strategia di ricerca per Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("chronic low back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("chronic neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("low back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("non-specific low back pain") OR ("non-specific neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("spinal pain") AND TITLE-ABS-KEY (insomnia) OR TITLE-ABS-KEY ("chronic insomnia") OR TITLE-ABS-KEY ("secondary insomnia") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep disorders") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep quality") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep wake-transition disorders")) AND TITLE-ABS-KEY ("sleep hygiene") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep education") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep management") OR TITLE-ABS-KEY ("education") OR TITLE-ABS-KEY ("cognitive-behavioral therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("cognitive approach")) OR TITLE-ABS-KEY ("behavioral therapy") OR TITLE-ABS-KEY (CBT) OR TITLE-ABS-KEY (relaxation) OR TITLE-ABS-KEY ("autogenic training") OR TITLE-ABS-KEY ("physical therapy")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))

Strategia di ricerca per Cochrane library

#1 “chronic low back pain” #2 “chronic spinal pain” #3 “non-specific low back pain” #4 “non-specific neck pain” #5 “low back pain [mesh] #6 low back pain #7 “spinal pain” #8 “neck pain” #9 neck pain [mesh] #10 “chronic neck pain”
--

#11 sleep[mesh] #12 sleep wake disorders[mesh] #13 sleep initiation and maintenance disorders[mesh] #14 sleep disorders, intrinsic[mesh] #15 sleep disorders, circadian rhythm[mesh] #16 sleep arousal disorders[mesh] #17 "insomnia disorder*" #18 insomnia #19 "chronic insomnia" #20 "early awakening" #21 "sleep disturbance*" #22 "sleep problem*" #23 "sleep disorder*" #24 "sleep deprivation" #25 "sleep fragmentation" #26 sleepiness #27 "secondary insomnia"
#28 "exercise therap*" #29 "stimulus control" #30 sleep hygiene[mesh] #31 "sleep hygiene" #32 sleep habit*" #33 "sleep management" #34 "sleep education" #35 "cognitive behavioral therapy" #36 cognitive behavioral therapy[mesh] #37 CBT #38 "behavioral intervention*" #39 "behavioral strategies" #40 "behavioral modification*" #41 "bedtime restriction" #42 education #43 "cognitive intervention*" #44 "cognitive therap*" #45 "cognitive strategies" #46 psychotherapy #47 "psychotherapy intervention*" #48 "sleep restriction" #49 "physical therapy" #50 physical therapy modalities[mesh]
((#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #09 OR #10 OR #11) AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND (#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50)

Strategia di ricerca per PEDRO

Low back pain AND sleep
Low back pain AND insomnia
neck pain AND sleep
neck pain AND insomnia

2.6 Selezione degli studi

Sono stati selezionati trial randomizzati controllati in seguito alla ricerca sulle banche dati PubMed, PEDro, Scopus e Cochrane. Tramite il software di ricerca e condivisione di documenti "Mendeley"

(<https://www.mendeley.com/>) sono stati scremati gli articoli provenienti dalle banche dati secondo il seguente schema:

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

2.7 Raccolta dei dati

Sono state estratte le seguenti informazioni dai singoli studi:

- Informazioni generali (autore, anno di pubblicazione, setting);
- Disegno di studio;
- Dimensione del campione;
- Tipologia di popolazione (LBP e/o NP)
- Età media;
- Sesso;
- Durata della sintomatologia dolorosa;
- Tipologia e valutazione del disturbo del sonno;
- Caratteristiche dell'intervento mirato alla gestione dei disturbi del sonno presenti (tipologia di trattamento, modalità di applicazione, dosaggio, frequenza e durata del trattamento);
- Misura di outcome utilizzata per valutare l'andamento dei disturbi del sonno dopo il trattamento;
- Misura di outcome utilizzata per valutare il miglioramento della sintomatologia correlata al LBP/NP cronico;

- Durata del follow-up.

Tutte queste informazioni sono state riportate sottoforma di tabella.

2.8 Valutazione del rischio di bias

La valutazione del rischio di bias degli studi inclusi nella revisione è stata effettuata mediante “*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*” (RoB)¹¹¹. I domini del RoB sono i seguenti:

- *Random sequence generation* – adeguatezza della randomizzazione (selection bias);
- *Allocation concealment* – adeguatezza dell’occultamento (selection bias);
- *Blinding of participants and personnel* – cieco di pazienti, professionisti sanitari (performance bias);
- *Blinding of outcome assessment* – cieco dei valutatori dell’esito (detection bias);
- *Incomplete outcome data* – completezza dei dati (attrition bias);
- *Selective reporting* – (reporting bias);
- *Other bias* – altre fonti di bias.

Per ciascuno degli item del RoB del rischio di bias è stata assegnata la seguente valutazione:

- **Basso rischio di bias (“low risk of bias”)**: esistenza di un possibile bias che ha bassa probabilità di alterare significativamente i risultati;
- **Alto rischio di bias (“high risk of bias”)**: esistenza di un possibile bias che ha un’alta probabilità di alterare significativamente i risultati.
- **Non chiaro rischio di bias (“unclear risk of bias”)**: esistenza di un possibile bias che può sollevare qualche dubbio sulla veridicità dei risultati.

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

La ricerca nei database Medline, Cochrane, Pedro e Scopus ha fornito 2085 risultati:

- Medline= 920
- Scopus= 238
- Cochrane= 804
- PEDro=124

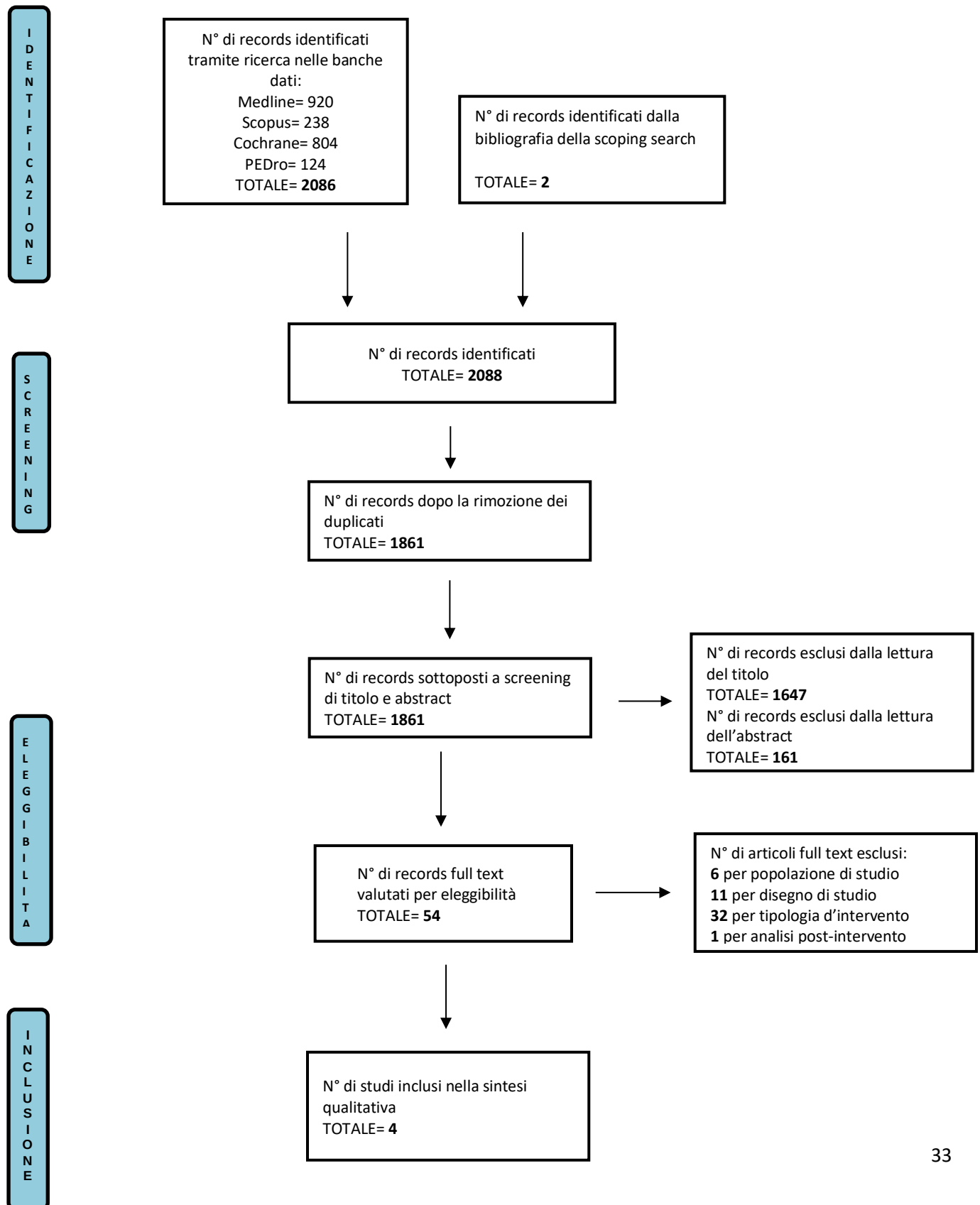
A questi record ne sono stati aggiunti altri 2, identificati attraverso la bibliografia delle revisioni sistematiche individuate tramite la scoping search.

Il processo di esclusione degli articoli è avvenuto con i seguenti passaggi:

- Rimozione di articoli duplicati 227;
- Dei rimanenti 1861, è stato letto il titolo;
- Esclusione di articoli dopo lettura del titolo: 1647;
- Dei rimanenti 213, è stato letto l'abstract;
- Esclusione di articoli dopo la lettura dell'abstract: 161;
- Dei rimanenti 54 articoli, è stato letto il full text;
- Esclusione di articoli dopo la lettura del full text: 50
- I rimanenti 4 articoli sono stati inclusi nella revisione ^{112 113 114 115}.

La *Figura 4* illustra il processo di selezione degli studi.

Fig.4 Reporting della strategia di ricerca secondo il “PRISMA 2020 Flow Diagram”, in cui sono stati riportati gli studi inclusi ed i motivi di esclusione di quelli scartati



3.2 Caratteristiche degli studi

3.2.1 Disegno di studio e caratteristiche del campione

Tutti gli studi inclusi all'interno della revisione sono RCT, scritti e pubblicati in lingua inglese tra il 2000 e il 2012. Lo studio di N.K. Tang (2012)¹¹⁵ è stato condotto in UK, quelli di Jungquist et al.¹¹² e di Pigeon et al.¹¹³ sono stati condotti negli Stati Uniti, mentre quello di Currie et al.¹¹⁴ è stato condotto in Canada.

La dimensione del campione degli studi è piuttosto piccola, andando da un minimo di 21 soggetti randomizzati¹¹³ a un massimo di 60¹¹⁴. In totale, il numero dei partecipanti è di 133.

La fascia d'età presa in considerazione nei quattro studi va dai 18 ai 65 anni, con un'età media rispettivamente di 45 ± 8 ¹¹⁴, 48.7 ± 10.7 ¹¹², 50.7 ± 8.3 ¹¹³, 48.6 ± 8.6 ¹¹⁵.

Solamente negli studi di Currie et al. c'è un rapporto quasi di 1:1 tra genere femminile e maschile (33:28)¹¹⁴, mentre all'interno degli altri tre studi, il rapporto è sbilanciato a favore del genere femminile (2:1¹¹³, 6:1¹¹², 9:1¹¹⁵).

In tutti gli studi, la durata minima della sintomatologia dolorosa dei partecipanti è di 6 mesi. Solamente nello studio di Currie et al.¹¹⁴ e in quello di N.K. Tang et al. del 2012¹¹⁵ viene esplicitata la durata media del dolore (rispettivamente di 9.2 ± 8.7 e di 8.5 ± 6.8 anni). Nello studio di Jungquist et al.¹¹² viene riportato che il 75% dei partecipanti ha una durata della sintomatologia dolorosa di più di 5 anni. Infine, nello studio di Pigeon et al.¹¹³ questo dato non viene riportato tra le caratteristiche dei partecipanti alla baseline.

L'area di localizzazione del dolore è, nella maggior parte dei partecipanti, la colonna lombare. A seguire, in termini di prevalenza, le regioni del corpo coinvolte sono la colonna cervicale e la colonna toracica. Infine, una piccola percentuale di pazienti presenta dolore in altre regioni del corpo, quali ginocchia, anche, spalle e/o pelvi. In particolare, nello studio di Currie et al.¹¹⁴ abbiamo che il 72% dei partecipanti presenta LBP, il 20% NP, e il restante 8% presenta dolore agli arti inferiori o in zona pelvica. Nello studio di Jungquist et al.¹¹², circa il 65% dei partecipanti riporta LBP, il 32% riporta NP, e il 3% Thoracic Pain. Nello studio di N.K. Tang. Et al. del 2012¹¹⁵ viene riportato che l'85% dei pazienti presenta "dolore muscoloscheletrico", e non è specificato se ci si riferisce a dolore alla colonna. L'unica informazione che

ci aiuta proviene dalla revisione di Ho et al. del 2019¹⁰⁹, nella quale viene riportata questa percentuale di soggetti con dolore muscoloscheletrico come “spinal pain”.

In nessuno dei quattro RCT sono stati esclusi partecipanti che assumono farmaci per il dolore, a patto che il dosaggio rimanesse costante per tutta la durata dello studio. In Jungquist et al¹¹², circa il 40% assume oppioidi, il 22% assume Tramadolo, il 43% antidepressivi, il 50% FANS, il 28% anticonvulsivanti, il 17% miorilassanti. Currie et al. riporta che il 67% dei partecipanti assume farmaci. Di questi, il 52% assume analgesici non narcotici, il 30% narcotici, il 23% antidepressivi sedativi (amitriptilina, tarzodone), il 22% altri antidepressivi e il 12% sedativi ipnotici. Né lo studio di Pigeon, né quello di N.K. Tang riportano quale tipologia di farmaci assumono i partecipanti.

Per quanto riguarda l'insonnia e la qualità del sonno alla baseline, tutti gli studi hanno considerato l'insonnia come un “Sleep Onset Latency maggiore di 30 minuti, per più di 3 giorni, per più di 6 mesi”).

3.2.2 Interventi

Tutti gli studi inclusi nella revisione sistematica prendono in considerazione interventi di Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT). In tutti gli studi il trattamento viene erogato da personale specializzato, quale infermieri-terapisti¹¹², psicologici^{115 113} e/o dottorandi nell'ambito della psicologia¹¹⁴. La CBT è un tipo di psicoterapia che mira a cambiare i pensieri disfunzionali riguardo a un aspetto della vita o a un problema di salute¹¹⁶. Questi pattern di pensiero disfunzionali, secondo la CBT, si accompagnano a emozioni negative e comportamenti disfunzionali. Per questo, lavorando sulla ristrutturazione e rielaborazione di questi pensieri, si possono cambiare anche le emozioni e il comportamento a esso correlati. Negli studi inclusi all'interno della revisione sistematica, vengono utilizzate due sotto tipologie di CBT, una specifica per il trattamento del dolore (CBT- P)¹¹⁷ e l'altra specifica per il trattamento dell'insonnia (CBT-I)¹¹⁸. Il dolore e il sonno – spesso presenti insieme – soprattutto se cronici, sono caratterizzati da una dimensione cognitiva ed emozionale importante, che porta la persona che ne soffre a mettere in atto determinati comportamenti. I pensieri che si strutturano a seguito di dolore e/o insonnia, contribuiscono al mantenimento e alla persistenza dei sintomi stessi, facendo entrare il soggetto che ne soffre all'interno di un circolo vizioso caratterizzato da comportamenti di evitamento o di catastrofizzazione e da emozioni negative. Sulla base di queste premesse i principi della CBT possono essere adattati e utilizzati per il trattamento del dolore e

dell'insonnia. Di seguito verranno analizzati in dettaglio gli interventi utilizzati nei singoli studi appartenenti alla revisione:

Jungquist et al. (2010)

Questo studio analizza l'efficacia della CBT-I in pazienti con dolore cronico. Il gruppo di controllo non riceve nessuna forma di terapia attiva, ma solo una revisione del diario del sonno, e una discussione in forma interrogativa su alcuni aspetti della depressione e dello stress correlati all'insonnia e al dolore. L'intervento è stato erogato da due infermieri/e-terapisti specializzati che hanno ricevuto un training specifico. Il training consiste in 2.5 giorni di seminari sulla diagnosi dei disturbi del sonno e l'applicazione della CBT, video su delle sessioni di CBT erogati da psicologi clinici con esperienza nell'applicazione della CBT sia in ambito clinico che di ricerca. È anche prevista una supervisione per tutta la durata dello studio di circa 60-120 minuti/settimana. Il trattamento è stato erogato in 8 sessioni individuali settimanali, e le sue componenti essenziali del si rifanno a un manuale elaborato e strutturato appositamente per lo studio: restrizione del sonno, controllo degli stimoli, igiene del sonno e una sessione di CBT. Nella seguente tabella sono illustrate in dettaglio le modalità di erogazione dell'intervento.

Prima sessione (45-60 minuti)	Viene analizzato il caso nel dettaglio, e nessuna forma di terapia attiva viene svolta. Viene impostato e spiegato al soggetto come compilare il diario del sonno
Seconda sessione (45-90 minuti)	Vengono analizzati i dati relativi al diario del sonno, e utilizzati come guida per impostare una baseline e prescrivere correttamente la terapia di restrizione del sonno. In questa sessione, il terapeuta spiega il razionale del <i>modello di Spielman</i> ¹ e le procedure di restrizione del sonno e di controllo degli stimoli.
Terza sessione (30-45 minuti)	Viene revisionato il diario del sonno, calcolate le variabili continue e inseriti i dati in forma grafica. Vengono aggiunti 15 minuti al "tempo a letto" se l'efficienza del sonno è maggiore o uguale al 90% di quella della settimana precedente. Vengono riviste le istruzioni di igiene del sonno.
Quarta e quinta sessione (30-45 minuti)	Viene revisionato il diario del sonno, registrati i dati e inseriti nei vari grafici. Si procede con l'aumento graduale del "tempo a letto" se e solo se l'efficienza del sonno è maggiore o uguale al 90% di quella della settimana precedente.
Sesta sessione (45-60 minuti)	Viene aumentato gradualmente il "tempo a letto" e si inizia la componente cognitiva del trattamento. Viene utilizzato l'approccio di stile Barlow per la <i>de-catastrofizzazione</i> , per gestire la percezione delle conseguenze della perdita di sonno.

Settima sessione (30-45 minuti)	Viene revisionato il diario del sonno, registrati i dati e aumentato il “tempo a letto”.
Ottava sessione (30-45 minuti)	Vengono affrontati gli argomenti riguardanti la prevenzione di eventuali ricadute. Il paziente viene esortato a un ulteriore aumento del “tempo a letto” fino a quando l'efficienza del sonno non arriva al di sotto del 90%

Tab 4. Modalità di erogazione dell'intervento sperimentale

Modello di Spielman 1 Modello elaborato da Arthur Spielman negli anni '80 per spiegare la persistenza dell'insonnia anche dopo che i fattori considerati triggers si sono risolti. Questo modello viene spesso denominato "modello delle 3Ps", poiché si basa su 3 tipi di fattori: fattori predisponenti, fattori precipitanti e fattori perpetuanti.

Currie et al. 2000

Anche questo studio analizza l'efficacia della CBT per l'insonnia nei pazienti con dolore cronico. L'intervento è stato erogato nel corso di 7 sessioni settimanali da 2 ore circa da 6 dottorandi in psicologia con pregressa formazione nell'ambito della CBT. Sono stati formati 5 gruppi di terapia da 5-7 partecipanti cadauno. Ogni sessione è stata strutturata nel seguente modo:

- La prima ora è dedicata alla revisione del diario del sonno e i progressi fatti. Qualsiasi problema riscontrato dai partecipanti a casa viene affrontato e discusso, in modo tale da migliorare l'aderenza al trattamento dei partecipanti;
- La seconda ora è dedicata a fornire nuovo materiale educativo e l'apprendimento di nuove skills nella gestione dell'insonnia.

Le componenti essenziali del trattamento sono:

1. Principi base di *educazione* riguardo al sonno, alla natura e alle cause dell'insonnia cronica, secondo un modello cognitivo-comportamentale. Attraverso delle discussioni di gruppo, i partecipanti sono invitati a rivedere e analizzare il contributo e l'influenza del dolore e di altre variabili psicologiche e comportamentali sull'insonnia;
2. *Terapia comportamentale* mirata alla gestione dei disturbi inerenti all'addormentamento e al mantenimento del sonno, attraverso interventi di restrizioni del sonno e di controllo degli stimoli. Questi interventi sono mirati a ristabilire il ruolo del letto come luogo adibito al sonno, a ristabilire il corretto ciclo sonno-veglia e a consolidare il sonno entro un lasso di tempo più breve. La terapia del controllo degli stimoli consta di una serie di linee guida atte a rafforzare

l'associazione tra letto e sonno. Queste linee guida prevedono di evitare sonnellini, andare a letto solo quando si è assonnati, usare il letto solo per dormire e fare sesso, stabilire una routine pre-addormentamento, e alzarsi dal letto ogni qualvolta non si sia in grado di addormentarsi (nell'arco di circa 20 minuti). I partecipanti vengono inoltre esortati a mantenere una programmazione del sonno a prescindere dalla variabilità che si verifica tra una notte e l'altra in termini di quantità e qualità del sonno. Per quanto riguarda la terapia di restrizione del sonno, i partecipanti vengono educati su come ridurre il "tempo a letto" al solo tempo trascorso effettivamente a dormire (registrato e impostato all'inizio nella fase di auto-monitoraggio). Il tempo minimo concesso ai partecipanti è di 4 ore. Durante le settimane successive, ai partecipanti veniva concesso di aumentare gradualmente il "tempo a letto", fino a stabilizzare l'efficienza del sonno su un valore di circa l'85%. Ogni settimana il "tempo a letto" è stato aumentato di 15-30 minuti, fino a raggiungere l'obiettivo dell'85% in 4-5 settimane. Lo scopo della terapia di restrizione del sonno è quella di concentrare il sonno in un periodo più breve, in modo da diminuire la frammentazione del sonno stesso e il numero di risvegli. Si induce inizialmente uno stato di deprivazione del sonno, in modo da accelerare la fase di addormentamento e aumentare la qualità e la profondità del sonno;

3. *Training di rilassamento*, utilizzato come skill aggiuntiva per aiutare i partecipanti a gestire meglio le difficoltà nell'addormentamento. Come metodo è stato utilizzato quello *dell'immaginazione (imagery)*, il quale ha dimostrato di ridurre significativamente lo stato di arousal pre-addormentamento. L'immaginazione guidata aiuta a inibire lo stato di arousal cognitivo distraendo il paziente prima, e rifocalizzando l'attenzione su scene piacevoli, in modo da evocare emozioni positive. Esercizi di rilassamento sono stati eseguiti negli ultimi 30 minuti delle sessioni 3-7. Successivamente, questi esercizi sono stati assegnati per casa;
4. La parte di *terapia cognitiva* del trattamento è stata utilizzata per far esplorare ai pazienti il modo in cui i pensieri e le credenze sul sonno influenzano le loro emozioni e i loro comportamenti. I pazienti sono stati guidati verso una ristrutturazione dei pensieri e delle credenze maladattative e una diminuzione del dialogo interiore negativo, verso pensieri e credenze più funzionali e adattativi;
5. Educazione sull'*igiene del sonno*, per aumentare la consapevolezza dei partecipanti sull'impatto dello stile di vita e dei fattori ambientali sulla qualità del sonno e migliorare le pratiche di igiene

del sonno. I fattori discussi sono: il consumo di caffeina, l'esercizio fisico, la dieta, l'assunzione di nicotina e l'impatto di alcuni farmaci sul sonno.

Ai partecipanti è stato consegnato un capitolo a sessione del manuale (*Coping With Chronic Sleep Problems*), che copriva tutti gli argomenti discussi e trattati durante le varie sessioni, più tutte le indicazioni per casa. I partecipanti del gruppo di controllo (WL group) hanno avuto come compito solamente quello di compilare e revisionare il diario del sonno e di aderire al protocollo di auto-monitoraggio. Il tutto, per 7 settimane. Ogni partecipante veniva contattato da un terapeuta telefonicamente, per circa 10 minuti (in modo da ridurre l'effetto di contesto dello stare troppo tempo a contatto col terapeuta).

Pigeon et al. 2012

In questo studio viene combinata la CBT-I e la CBT-P per trattare contestualmente il dolore cronico e l'insonnia a esso correlata. Il trattamento è stato erogato nell'arco di 10 settimane (1 sessione/settimana) da due psicologi di stampo cognitivo-comportamentale con esperienza sia di CBT-I che di CBT-P. I gruppi dello studio sono quattro: gruppo CBT-P, gruppo CBT-I, gruppo CBT-I/P, e gruppo di controllo. La parte di CBT-P comprende: educazione sulla psicofisiologia del dolore, strategie di pacing, training di rilassamento, terapie cognitive specifiche per il dolore, pianificazione dell'attività, skills comunicative, gestione degli episodi di flare-up la prevenzione di eventuali ricadute. La parte di CBT-I, invece, comprende: educazione sul sonno, terapia di restrizione del sonno, terapia di controllo degli stimoli, igiene del sonno, terapia cognitiva specifica per il sonno, training di rilassamento e prevenzione delle ricadute. La parte di CBT-I/P comprende le componenti di entrambi gli approcci prima elencati. per la durata di tutto lo studio, i partecipanti di tutti e quattro i gruppi hanno compilato il diario de sonno, i PROM e sono stati sottoposti a prelievo del sangue.

N.K. Tang et al 2012

In questo studio è stata valutata l'efficacia di un intervento ibrido di CBT per soggetti con insonnia e dolore cronico. L'intervento è stato erogato da una psicologa clinica e supervisionato da un altro terapeuta. La durata del trattamento è stata di 4 settimane, con una sessione per settimana di circa 2 ore. Ai partecipanti è stato chiesto di compilare un diario del sonno per tutta la durata dello studio.

È stato utilizzato un intervento di CBT-I e ad esso sono stati aggiunti degli elementi mirati ai processi cognitivo-comportamentali che mantengono il dolore cronico.

Le componenti del trattamento mirate all'insonnia sono:

1. *Psico-educazione sul sonno*: ha il compito di dare ai partecipanti una visione e una comprensione scientifica del sonno e dei fattori che lo influenzano. Viene inoltre approfondita la relazione sonno-dolore;
2. *Terapia del controllo degli stimoli*;
3. *Terapia di restrizione del sonno*;
4. *Terapia cognitiva*.

Le componenti del trattamento mirate al dolore cronico sono:

1. *Formulazione individuale*: aiutare il paziente a dare significato al proprio dolore, alle proprie strategie di coping, alla differenza tra dolore acuto e cronico, e alla relazione tra la loro interpretazione del dolore e la risposta al dolore stesso;
2. *Goal setting e behavioral activation*: la pianificazione delle attività e la formulazione degli obiettivi è parte fondamentale della gestione del dolore cronico. Lo scopo di questa componente del trattamento è quella di spostare il focus attentivo dal dolore alle attività, in particolare alle attività significative per il soggetto, migliorare l'umore e ridurre la fatica.
3. *Riduzione della catastrofizzazione e i comportamenti di safety-seeking*: aiutare il soggetto a riesaminare l'interpretazione negativa del dolore e considerare delle ipotesi alternative. L'obiettivo è quello di sostituire i pensieri negativi con pensieri più positivi, di aumentare la flessibilità del pensiero e di espandere le idee e le domande sul proprio dolore.
4. *Superamento della "battaglia mentale"*: la "battaglia mentale" è un effetto psicologico che sperimentano i soggetti con dolore sulla propria identità. Lo scopo di questa componente è quella di rendere consapevoli i soggetti delle opzioni che hanno, cessando la battaglia nei confronti del dolore. Vengono esplorate le opportunità di crescita positiva in situazioni avverse (come quella di convivere col dolore cronico), di accrescere la propria autonomia un passo alla volta e di prendere parte ad attività significative per i soggetti stessi.

3.2.3 Outcomes e follow up

Tutti gli studi inclusi nella revisione considerano come outcome primario la qualità/quantità del sonno e l'interferenza col dolore. Come outcomes secondari vengono considerati il dolore, la depressione l'ansia, la fatica e la disabilità.

Di seguito verranno analizzate le varie misure utilizzate per ogni singolo outcome.

Sonno

PROMS (Patient Reported Outcome Measures)

I PROMS utilizzati negli studi inclusi, in sintesi, sono:

- *PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)*¹¹⁹: è un questionario che valuta diversi aspetti della qualità del sonno in un intervallo di tempo di 1 mese. Presenta 19 items, distribuiti in 7 sezioni. Ogni sezione ha uno score 0-3, raggiungendo un punteggio massimo di 21. Punteggi più bassi indicano una miglior qualità del sonno;
- *ISI (Insomnia Severity Index)*¹²⁰: è un questionario che valuta la gravità dell'insonnia attraverso 7 items. I primi tre analizzano i problemi legati all'addormentamento, al mantenimento del sonno e ai risvegli. Gli altri items indagano invece il grado di soddisfazione rispetto alla qualità del proprio sonno, l'interferenza dei disturbi del sonno con la vita quotidiana, e la preoccupazione legata ai disturbi del sonno. Ogni item ha un punteggio che va da 0 a 4, per un punteggio totale di 28. Ci sono quattro gradi di severità, in relazione al punteggio (0-7 insonnia clinicamente non significativa, 8-14 insonnia sottosoglia, 15-21 insonnia clinica moderata, 22-28 insonnia clinica severa);
- *ESS (Epworth Sleepiness Scale)*¹²¹: è un questionario che valuta la sonnolenza durante il giorno. Presenta 8 items che indagano il grado di sonnolenza in diverse situazioni quotidiane. Ogni item ha un punteggio 0-4. Il punteggio totale è di 32, e ci sono quattro gradi di severità, in relazione al punteggio (0-10 normalità, 10-14 sonnolenza leggera, 14-17 sonnolenza moderata, >= 18 sonnolenza severa).

Diario del sonno

Ai partecipanti è stato richiesto di compilare giornalmente il diario del sonno, e da esso, sono stati estrapolati una serie di parametri:

SOL (Sleep Onset Latency), cioè il tempo che intercorre tra quando ci si mette a letto e quando ci si addormenta (calcolato in minuti);

WASO (Wake After Sleep Onset), vale a dire il periodo di veglia dopo essersi già addormentati (calcolato in minuti);

NAWK (Number of Awakenings), cioè il numero di risvegli ≥ 15 secondi (calcolati in numero);

EMA (Early Morning Awakenings), cioè il tempo che intercorre tra quando ci si sveglia e l'orario di sveglia programmato (calcolato in minuti);

TST (Total Sleep Time), cioè il tempo totale di sonno, calcolato sottraendo dal tTIB (total Time In Bed) la somma di (EMA + SL + NWAK).

Dolore

PROMS

- *MPI (Multidimensional Pain Inventory)*: è un questionario che valuta tre domini riguardanti il dolore cronico (l'impatto sulla vita di un individuo, il supporto sociale e l'attività svolta in generale dall'individuo). Questi tre domini vengono indagati in 52 items, suddivisi in 12 sotto-scale, ciascuna con un punteggio che va da 0-6. Il punteggio per ogni sotto-scala viene calcolato dividendo il totale dei punteggi dei singoli items della sotto-scala per il numero di item di cui è composta la sotto-scala stessa;
- *Pain Disability Index*: è un questionario che valuta la disabilità in soggetti affetti da dolore cronico. È composto da 7 items, ognuno dei quali con un punteggio 0-10. Il punteggio massimo – che indica una maggiore disabilità – è di 70.
- *BPI (Brief Pain Inventory)*: è un questionario che valuta in maniera multidimensionale il dolore. È composto da due sezioni, una riguardante l'intensità del dolore (4 items), l'altra riguardante l'interferenza del dolore nella vita quotidiana (7 items). In aggiunta a queste, ci sono altre due

sezioni (body chart per la localizzazione, e sezione per la valutazione dell'assunzione di farmaci). Ogni item ha un punteggio 0-10. Per calcolare il punteggio complessivo, viene fatta una media di ogni item, e questa andrà a costituire la media complessiva dell'interferenza del dolore nella vita quotidiana;

Altre misure per il dolore

Durata complessiva del dolore (calcolata in mesi);

Average Daily Pain (calcolato in ore).

Variabili psicologiche (depressione, ansia, catastrofizzazione, auto-percezione rispetto al dolore, credenze)

- *BDI (Beck Depression Inventory)*¹²²: è un questionario che valuta la gravità dei sintomi depressivi. Consta di 21 items, ognuno dei quali ha un punteggio 0-3. Il punteggio massimo è di 63. Ci sono quattro gradi di severità (0-9 depressione minima, 10-18 depressione lieve, 19-29 depressione moderata, 30-63 depressione grave);
- *HADS (Hospital anxiety and Depression Scale – Depression)*¹²³: è una scala di valutazione della depressione e dell'ansia in pazienti con altre problematiche di salute, cercando di ridurre l'impatto delle problematiche fisiche sul punteggio complessivo. Presenta 14 items, ognuno dei quali con un punteggio 0-4. La HADS produce due sotto-scale, una per la depressione (HADS-D) e una per l'ansia (HADS-A). un punteggio ≥ 11 è considerato il cut-off;
- *CEDS-R (Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale – Revised)*¹²⁴: è un test di screening per i disturbi depressivi in generale;
- *PCS (Pain Catastrophizing Scale)*¹²⁵, è un questionario che valuta diversi aspetti della catastrofizzazione legati al dolore. è composto da 13 items, ciascuno con un punteggio 0-4. Il punteggio massimo è di 52 (con 3 sotto-scale);
- *PSPS (Pain Self Perception Scale)*¹²⁶, è un questionario suddiviso in 24 items, che ha lo scopo di indagare la "battaglia mentale" nei pazienti con dolore cronico.
- *PBAS (Pain-related Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale)*¹²⁷, è un questionario di 10 items che valuta le attitudini e le credenze dei soggetti con dolore cronico.

Fatica

*MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)*¹²⁸: è un questionario per valutare diverse dimensioni della fatica. È costituito da 20 items, ognuno dei quali presenta un punteggio 1-7.

Altre misure di outcome

Nello studio di N.K. Tang et al.¹¹⁵ è stato utilizzato, oltre ai PROMs e alla compilazione del diario del sonno, anche un *actiwatch*, un dispositivo da indossare al polso e dotato di un accelerometro in grado di rilevare i movimenti in tutte le direzioni. Da questo dispositivo sono stati estratti i dati del TIB, WASO, SOL e SE. Un actigrafo (*mini-motion logger actigraph*) è stato utilizzato anche nello studio di Currie et al, sempre con lo stesso principio. Il razionale alla base di questi dispositivi è che, se il soggetto si muove poco, il sonno sarà probabilmente più ristoratore. Viceversa, un'attività molto accentuata e quindi registrata dall'actigrafo, sarà indice di un sonno di qualità e quantità più scarse.

Follow up

Nello studio di Jungquist et al.¹¹⁵ e nello studio di Pigeon et al.¹¹³ non è stato dato nessun follow up. Nello studio di Currie et al.¹¹⁴ è stato stabilito un follow up di 3 mesi, mentre nello studio di N.K Tang et al. del 2012¹¹⁵ è stato un follow up a un mese.

3.2.4 Sintesi dei risultati

La tabella sottostante sintetizza i risultati inclusi nella revisione.

Autori/Anno di pubblicazione	Disegno di studio	Partecipanti/ Condizione	Valutazione disturbo/i del sonno	Intervento (I) / Gruppo di controllo (GC)	Outcomes	Risultati
Jungquist (2010)	RCT in cieco	N°=28 19 gruppo sperimentale 9 gruppo di controllo; Età >= 25 (48.7 ± 10.7) 65% LBP; 30% NP; 5% TP; Tutti i soggetti con dolore >= 6 mesi.	Diario del sonno SL; WASO; NWAK; TST; EMA; PROMS ISI; ESS.	8 sessioni di CBT-I da 30-60 minuti (I); 8 sessioni di confronto, senza nessuna forma di intervento diretto al disturbo del sonno o al dolore (GC).	Qualità/quantità del sonno (outcome primario); Dolore (outcome secondario); Depressione (outcome secondario).	SL, WASO e NWAK si sono ridotti nel gruppo CBT-I rispetto al gruppo di controllo (p = 0.0003, p=0.003, p=0.008); TST è aumentato (differenza tra i 2 gruppi NON statisticamente significativa p = 0.14); EMA si è ridotto (differenza tra i 2 gruppi NON statisticamente significativa p= 0.38); Il 78% dei soggetti nel gruppo CBT-I e il 22% del

						gruppo di controllo hanno raggiunto una SE >= 90%; Il 42% del gruppo CBT-I e l'11% del gruppo di controllo hanno ottenuto la remissione completa (SE=100%); Differenza statisticament e significativa per MPI-IS (p=0.0318); Differenza NON statisticament e significativa per Average Daily Pain sul diario del sonno (p=0.6669), per PDI (p=0.0656) e per MPI- PSI (p=0.2645);
--	--	--	--	--	--	--

						Differenza NON statisticament e significativa sulla BDI (p=0.236).
Currie (2000)	RCT	N°=60 32 gruppo sperimentale 28 gruppo di controllo Età 29-59 (45 ± 8) 72% CLBP 20% NP 5% Lower limbs 3% Pelvic pain Soggetti con dolore >= 7 mesi (9.2 anni ± 8.7)	Diario del sonno SL; WASO; NWAK; TST; SE; NA (Nocturnal Activity) PROMS PSQI.	7 sessioni di CBT da 2 ore (I); 7 sessioni in cui i soggetti completavano il diario del sonno e venivano monitorati telefonticamente (GC);	Qualità/quantità del sonno (Outcome primario); Dolore (Outcome secondario); Distress emozionale (Outcome secondario); Utilizzo di farmaci (Outcome secondario)	SL, WASO, NWAK si sono ridotti maggiormente nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, sia alla fine del trattamento (p < 0.005, p < 0.001, p < 0.001) che al follow-up di 3 mesi (p < 0.025, p < 0.005, p < 0.001); TST aumentato i entrambi i gruppi (differenza tra i 2 gruppi NON è statisticament

						e significativa (p= 0.11); SE maggiore nel gruppo CBT rispetto al gruppo di controllo (p < 0.001 sia alla fine del trattamento che al follow-up a 3 mesi); PSQI più bassa nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (p < 0.001 sia alla fine del trattamento che al follow-up a 3 mesi); NA risulta minore nel gruppo CBT rispetto a gruppo di controllo in maniera statisticament e significativa sia dopo il trattamento che al follow
--	--	--	--	--	--	---

						up ($p < 0.05$, $p < 0.025$); MPI - PSI mostra livelli di dolore ridotti in modo statisticament e significativo nel gruppo CBT rispetto al gruppo di controllo, sia dopo il trattamento sia al follow-up ($p < 0.001$); BDI e MQS mostrano una riduzione NON statisticament e significativa.
Nicole K.Y. Tang (2012)	RCT	N°= 24 12 gruppo sperimentale 12 gruppo di controllo Età 18-65 (48.6 ± 8.6) Spinal pain 85%	PROMS ISI Diario del sonno SL; WASO; NWAK; TST; SE;	Ai partecipanti di entrambi i gruppi è stato chiesto di monitorare i sintomi tenendo un diario del sonno; 4 sessioni da 2 ore (1 volta/settimana)	Qualità/quantità del sonno (outcome primario) Interferenza dolore (outcome primario) Intensità del dolore	Riduzione statisticament e significativa del punteggio ISI ($p < 0.001$), BPI- PI ($p < 0.05$), HADS-D ($p < 0.01$), MFI ($p < 0.05$) nel gruppo CBT-ibrida rispetto

		Osteoartrosi 35% Altre condizioni 35% Dolore ≥ 6 mesi.		di CBT-Ibrida, con una parte rivolta all'insonnia e una parte rivolta al dolore cronico (I); 4 sessioni di check del monitoraggio dei sintomi (GC).	(outcome secondario) Fatica (outcome secondario) Ansia (outcome secondario) Depressione (outcome secondario).	al gruppo di controllo; Riduzione NON statisticament e significativa per BPI-PPI, HADS-A; Riduzione statisticament e significativa del punteggio SL ($p < 0.05$), WASO ($p < 0.05$); Aumento statisticament e significativo di TST ($p < 0.01$), SE ($p < 0.01$); Riduzione NON statisticament e significativa del punteggio TIB; Riduzione statisticament e significativa del punteggio APQS ($p < 0.01$), DABS ($p < 0.01$), DABS-P ($p < 0.001$),
--	--	---	--	---	--	---

						PSAS-C (p <0.05), CIPS (p < 0.05); Riduzione NON statisticament e significativa del punteggio PSAS-P, PSPS, MQS-III. Nessuna differenza tra i 2 gruppi ai follow up a 1 mese e a 6 mesi (rispetto al post trattamento)
Pigeon (2012)	Open label RCT (studio pilota)	N°=21 4 gruppo WL 6 gruppo CBT-I 5 gruppo CBT-P 6 gruppo CBT-I/P Età 35-75 (50.7 ± 8.3) Dolore (non cancro- correlato) che origina dalla colonna, dalle	PROMS ISI Diario del sonno SL; WASO; NWAK; TST; SE;	10 sessioni settimanali di CBT-I (I) 10 sessioni settimanali di CBT-P (II) 10 sessioni settimanali di CBT-I/P (II) 10 sessioni di check del diario del sonno (GC) Tutti i partecipanti devono	Qualità/quantità di sonno (outcome primario); Gravità del dolore (outcome primario) Depressione (Outcome primario) Fatica (Outcome secondario)	Differenze NON statisticament e significative nel gruppo CBT-P rispetto al gruppo WL sia per gli outcomes primari che secondari; Miglioramenti statisticament e significativi del punteggio ISI e CESD-R nei gruppi

		spalle, dalle anche o dagli arti. Dolore >= 6 mesi		compilare il diario del sonno.	Disabilità (Outcome secondario)	CBT-I e CBT- I/P rispetto al gruppo WL (p < 0.05)
--	--	--	--	-----------------------------------	---------------------------------------	--

ISI= *Insomnia Severity Index* **PSQI**=*Pittsburgh Sleep Quality Index* **SL**= *Sleep Latency* **WASO**= *Wake After Sleep Onset* **NWAK**= *Number of Awakenings* **EMA**= *Early Morning Awakenings* **TST**= *Total Sleep Time* **SE**= *Sleep Efficiency* **MPI-IS**= *Multidimensional Pain Inventory- Interference Scale* **MPI-PSI**= *Multidimensional Pain Inventory- Pain Severity Index* **BDI**= *Beck Depression Inventory* **NA**= *Nocturnal Activity* **MQS**= *Medication Quantification Scale* **BPI-PPI**= *Brief Pain Inventory – Present Pain Intensity rating* **HADS-D**= *Hospital Anxiety and Depression Scale- Depression* **HADS-A**= *Hospital Anxiety and Depression Scale- Anxiety* **MFI**= *Multidimensional Fatigue Inventory* **APSQ** = *Anxiety and Preoccupation About Sleep Questionnaire*. **DBAS** = *Dysfunctional Beliefs and Attitude about Sleep Questionnaire*. **PSAS** = *Pre sleep Arousal Scale* **CIPS**= *Catastrophising in Pain Scale* **PSPS** = *Pain Self Perception Scale* **CESD-R**= *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale- Revised*.

3.3 Rischio di bias

La valutazione del rischio di bias è stata effettuata tramite lo strumento di critical appraisal *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomised Controlled Trial*¹¹¹. Gli outcomes utilizzati per la valutazione del rischio di bias sono i cambiamenti della qualità/quantità del sonno e il dolore. Entrambi sono stati identificati come *main outcomes* nel protocollo della revisione.

Per quanto riguarda il rischio di bias derivante dal processo di randomizzazione (*selection bias*), negli studi di Jungquist et al e di N.K Tang et al. ¹¹⁵ è stato giudicato essere *basso*. Negli altri due studi, quello di Currie et al. ¹¹⁴ e quello di Pigeon et al. ¹¹³ è stato dato il giudizio *qualche dubbio*, per via della mancata esplicitazione delle modalità di oscuramento della sequenza di randomizzazione e/o delle differenze tra i gruppi alla baseline.

Il rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti (*performance bias*) è stato giudicato *basso* negli studi di N.K. tang et al. del 2012¹¹⁵, e nello studio di Currie et al. in entrambi i casi, il trattamento era stato pianificato attraverso un manuale, in modo da erogare lo stesso trattamento a tutti e standardizzarlo per tutta la durata dello studio. Dunque, nonostante sia i partecipanti che coloro che eseguono il trattamento non siano in cieco (per motivi intrinseci alla natura del trattamento stesso), l'aderenza a un protocollo di trattamento e un'adeguata analisi dell'effetto dell'assegnazione all'intervento (*intention to treat*) hanno permesso di dare questo giudizio. Per quanto riguarda, invece, lo studio di Junguist et al.¹¹² e lo studio di Pigeon et al.¹¹³, il giudizio attribuito a questo dominio è stato *qualche dubbio*. Nel caso di Junguist et al., una percentuale importante di pazienti ha modificato il dosaggio dei farmaci durante lo svolgimento dello studio, e questo può pesare in maniera importante sui risultati ottenuti. I cambiamenti del piano farmacologico erano però bilanciati nei due gruppi (20% vs 27%), e, in aggiunta a questo è stata effettuata una regressione post-trattamento del punteggio della ISI rispetto al punteggio della ESS, per capire se i farmaci analgesici soporiferi cambiati dai partecipanti avevano portato a un miglioramento del sonno (dato che sono associati con un aumento della sonnolenza diurna, se a un aumento del dosaggio di questi farmaci fosse seguito un aumento della sonnolenza diurna, l'effetto del miglioramento del sonno sarebbe stato imputabile ai farmaci, altrimenti no). Questa deviazione dall'intervento, seppur analizzata e gestita correttamente, si è aggiunta a una non completa chiarezza sull'analisi dell'effetto dell'assegnazione all'intervento, e questo ha fatto propendere per il giudizio sopra citato. Per quanto riguarda Pigeon et al. il giudizio attribuito a questo dominio è scaturito dalla combinazione di un'assenza di cecità dei partecipanti e dei terapeuti, e della mancanza d'informazioni sull'analisi dell'assegnazione al trattamento.

Per quanto riguarda rischio di bias dovuto a dati di outcome mancanti (*attrition bias*), in tutti e quattro gli è stato definito *basso*.

Al rischio di bias legato alla misurazione degli outcomes (*detection bias*), è stato attribuito il giudizio *qualche dubbio*. Questo perché, nonostante l'appropriatezza delle misure di outcome utilizzate e la coerenza nell'utilizzo delle stesse nel/nei gruppo/i sperimentali e di controllo, la rilevazione dell'outcome non è stato possibile effettuarla in cieco rispetto all'intervento assegnato (essendo per lo più dei PROMs ed essendo quindi i partecipanti stessi a rilevare l'outcome).

Infine, per quanto concerne il rischio di bias legato alla selezione dei risultati riportati (*reporting bias*), il giudizio per tre studi su quattro è stato di *qualche dubbio*. Ha fatto eccezione solamente lo studio di Piegeon et al. poiché è stato l'unico per il quale è stato possibile reperire il protocollo.

Il giudizio complessivo del rischio di bias è stato di *qualche dubbio* per tutti gli studi.

Qui sotto è riportato tutto il processo della valutazione del rischio di bias, sia sotto forma di tabella, che sotto forma di grafico.

Legenda S= Sì PS= Probabilmente Sì N= No PN= Probabilmente No NI= Nessuna Informazione

Rosso= Alto rischio di bias Verde= Basso rischio di bias Giallo= Qualche Dubbio

	Jungquist (2010)	Currie (2000)	N.K. Tang (2012)	Pigeon (2012)
Dominio 1: Rischio di bias derivante dal processo di randomizzazione				
1.1 La sequenza di allocazione era randomizzata?	S	S	PS	S
1.2 La sequenza di allocazione è stata nascosta fino a quando i partecipanti sono stati assegnati agli interventi?	PS	NI	PS	NI
1.3 Le differenze tra i gruppi alla baseline indicavano un problema nel processo di randomizzazione?	PN	N	PN	NI
Rischio di bias	BASSO	QUALCHE DUBBIO	BASSO	QUALCHE DUBBIO
Dominio 2: Rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti (effetto di assegnazione all'intervento)				
2.1 I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento a loro assegnato?	N	NI	NI	S
2.2 Il personale che erogava l'intervento era a conoscenza del gruppo a	S	S	S	S

cui erano assegnati i partecipanti?				
2.3 Se S/PS /NI a 2.1 o 2.2: Ci sono state deviazioni dall'intervento previsto che sono insorte a causa del contesto di studio?	S	N	N	PN
2.4 Se S/PS a 2.3: È possibile che queste deviazioni abbiano influenzato l'outcome?	PN			
2.5 Se S/PS /NI a 2.4: Queste deviazioni dall'intervento previsto erano bilanciate tra i gruppi?	S			
2.6 È stata utilizzata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnazione all'intervento?	PS	S	PS	NI
2.7 Se N/PN /NI a 2.6: C'era potenziale per un impatto sostanziale (nel risultato) del fallimento nell'analizzare i partecipanti nel gruppo in cui erano stati randomizzati?				PN
Rischio di bias	QUALCHE DUBBIO	BASSO	BASSO	QUALCHE DUBBIO
Dominio 3: Rischio di bias dovuto a dati di outcome mancanti				

3.1 I dati per questo outcome erano disponibili per tutti o quasi tutti i partecipanti randomizzati?	N	N	N	S
3.2 Se N/PN/Ni a 3.1: C'è evidenza che il risultato non sia affetto da bias dalla mancanza di dati di outcome?	S	S	PS	
3.3 Se N/PN a 3.2: La mancanza nell'outcome potrebbe essere dipesa dal suo valore vero?				
3.4 Se S/PS/Ni a 3.3: È probabile che la mancanza nell'outcome sia dipesa dal suo valore vero?				
Rischio di bias	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO
Dominio 4: Rischio di bias nella misurazione dell'outcome				
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome era inappropriato?	N	N	N	N
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero aver differito tra i gruppi di intervento?	N	N	N	PN
4.3 Se N/PN/Ni a 4.1 e 4.2: Coloro che rilevavano l'outcome erano a conoscenza	S	S	S	S

dell'intervento ricevuto dai partecipanti?				
4.4 Se S/PS /NI a 4.3: La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	PS	PS	PS	PS
4.5 Se S/PS /NI a 4.4: È probabile che la valutazione dell'outcome possa essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	PN	PN	PN	PN
Rischio di bias	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO
Dominio 5: Rischio di bias nella selezione del risultato riportato				
5.1 I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato?	NI	NI	NI	S
Il risultato numerico che è stato valutato potrebbe essere stato selezionato, sulla base dei risultati, da...				
5.2 ... molteplici misurazioni possibili dell'outcome (es. scale, definizioni, punti nel	NI	NI	NI	N

tempo) all'interno del dominio dell'outcome?				
5.3 ... molteplici possibili analisi dei dati?	NI	NI	NI	N
Rischio di bias	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	BASSO
Rischio di bias complessivo				
Opzionale: qual è la direzione di bias complessiva prevista per questo outcome?				

Tab.5 Valutazione del rischio di bias dei singoli studi tramite la ROB tool della Cochrane

	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	ROB
Jungquist (2010)						
Currie (2000)						
N.K. Tang (2012)						
Pigeon (2012)						

Tab 5. Valutazione del rischio di bias complessivo

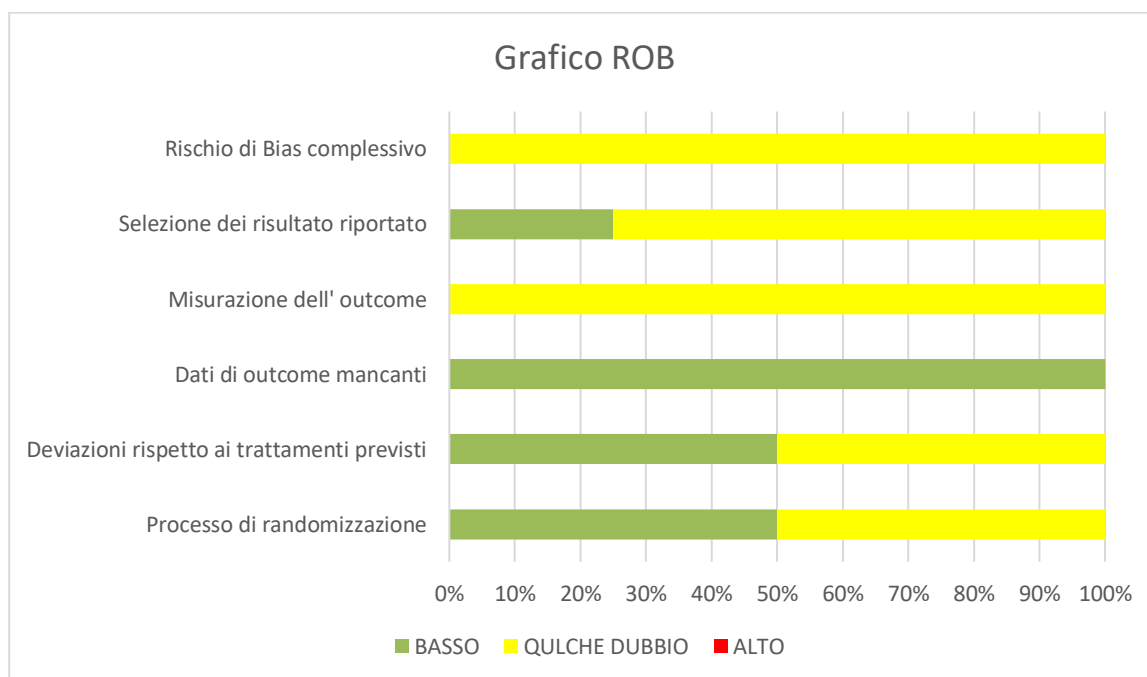


Fig 5. Grafico che riassume l'analisi qualitativa dei vari studi mettendoli a confronto

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione era quello di indagare le strategie di igiene e di educazione sul sonno in soggetti con dolore spinale e insonnia secondaria al dolore stesso, e di valutare l'effetto di un eventuale miglioramento della qualità del sonno sul dolore stesso. Vista l'alta prevalenza di disturbi del sonno in soggetti con dolore spinale cronico (NP o LBP) ^{93 94 95} e la relazione bidirezionale tra il dolore cronico e il sonno^{26 27 28}, è stata ipotizzato un potenziale beneficio derivante dal trattamento dei disturbi del sonno in soggetti con dolore spinale cronico. Dalla letteratura emerge che, fra i trattamenti non farmacologici dei disturbi del sonno più efficaci troviamo la Terapia Cognitivo Comportamentale, le strategie di igiene del sonno, il controllo degli stimoli e la restrizione del sonno ^{21 96}. Tutti questi trattamenti hanno mirano a regolare il ciclo-sonno veglia, ristabilire una corretta associazione tra letto e sonno e stabilire una routine sana di igiene del sonno. Attraverso la scoping search effettuata in fase iniziale, sono state individuate quattro revisioni sistematiche sull'argomento di questa revisione^{106 107 108 109}.

Nonostante diverse caratteristiche e criteri d'inclusione siano sovrapponibili a quelli della presente revisione sistematica, ci sono delle differenze sostanziali. Ad esempio, la revisione di K.K.N. Ho et al. del 2019¹⁰⁹ include indistintamente qualsiasi tipo di intervento mirato alla gestione del disturbo del sonno, compresi gli interventi farmacologici. Inoltre, non fa distinzioni tra dolore acuto e cronico e mette insieme soggetti con osteoartrosi e dolore spinale. Per quanto riguarda la revisione di Tang et al. del 2015¹⁰⁸, la differenza più importante rispetto alla seguente revisione sistematica è che nella popolazione sono state incluse sia le condizioni dolorose legate al cancro, sia quelle non legate al cancro. La revisione di Janannii Selvanathan et al. del 2021 ¹⁰⁷ è quella più simile dal punto di vista dei criteri d'inclusione, ad eccezione del fatto che, prendendo in esame una popolazione molto eterogenea come quella dei soggetti con dolore cronico, ci sono dei limiti nella generalizzazione dei risultati in una sottopopolazione specifica come può essere quella di soggetti con "dolore cronico spinale". Infine, per quanto riguarda la revisione sistematica di Papaconstantinou et al. del 2021¹⁰⁶, gli interventi considerati all'interno dei criteri d'inclusione sono sia tipo farmacologico che non farmacologico. Inoltre, come disegno di studio, vengono considerati non solo gli RCTs, ma anche gli studi coorte e di caso controllo. Queste differenze hanno permesso alla revisione di non essere ridondante, e di avere una rilevanza clinica.

Gli outcomes primari in tutti gli studi erano quelli inerenti alla qualità e quantità del sonno, e in alcuni anche quelli legati all'interferenza del dolore con le ADL e col sonno.

I parametri SL, WASO, NAWK si sono ridotti in maniera statisticamente significativa in tre degli studi inclusi nella revisione^{112 114 115}. Il TST è aumentato in maniera statisticamente significativa solamente nello studio di N.K. Tang et al.¹¹⁵, mentre la SE è risultata aumentata in tutti e quattro gli studi in modo statisticamente significativo^{112 113 114 115}.

Per quanto riguarda i PROMS legati al sonno, in tre studi è stata utilizzata la ISI^{112,113,115}, mentre nello studio di Currie et al.¹¹⁴ è stata utilizzata la PSQI. Sia il punteggio della ISI, sia quello della PSQI si è ridotto in maniera statisticamente significativa nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo.

Nello studio di Jungquist e in quello di N.K. Tang è stato considerato come outcome primario, oltre alla qualità/quantità del sonno, anche l'interferenza del dolore con le ADL e col sonno stesso^{112 115}. A questo scopo sono state utilizzate la MPI-PI o la BPI-IS, una sotto-scala del MPI. Il punteggio si è ridotto in maniera statisticamente significativa in entrambe. Per quanto riguarda gli altri PROMS legati al dolore, solo il punteggio alla MPI-PSI nello studio di Currie et al. è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa¹¹⁴.

In generale, gli interventi utilizzati – per lo più interventi di CBT – sono risultati efficaci nel miglioramento della qualità del sonno in tutti e quattro gli studi. Tuttavia, questi miglioramenti non sono stati accompagnati da miglioramenti nei parametri legati al dolore in tutti gli studi. Questo potrebbe essere dovuto a diversi fattori. In primo luogo, la dimensione del campione degli studi inclusi è piccola, quindi è possibile che, con campioni di dimensioni maggiori, gli effetti risultino statisticamente significativi (c'è stata comunque un miglioramento dei parametri, anche se non statisticamente significativo). In secondo luogo, non è chiaro dalla letteratura quali sia il tempo minimo per avere un miglioramento del dolore in seguito a un miglioramento della qualità/quantità del sonno. Potrebbe essere che il follow-up effettuato nei vari studi non sia stato sufficiente per vedere dei cambiamenti staticamente significativi del dolore. Infine, non è chiaro dalla letteratura quale siano i parametri specifici dell'architettura del sonno che sono maggiormente correlati al dolore.

4.1. Limiti e punti di forza

Tra i punti di forza della revisione c'è sicuramente l'omogeneità e la chiarezza nella definizione dei disturbi del sonno e del dolore cronico nei vari studi, così come l'omogeneità dell'intervento, che risulta simile sia nella tipologia che nelle modalità e durata di erogazione.

La revisione presenta però diversi limiti:

1. Nessuno degli studi considera esclusivamente la popolazione con dolore spinale. In uno studio - quello di N.K. Tang et al.¹¹⁵ - non viene esplicitata la percentuale di soggetti con dolore spinale;
2. Difficoltà nel reperire il protocollo dei vari studi (è stato reperito solamente il protocollo dello studio di Pigeon et al.¹¹³). Questo va a minare l'affidabilità del reporting;
3. In nessuno degli studi inclusi viene erogato da fisioterapisti. Questo rappresenta un problema per la validità esterna della revisione;
4. Assenza di un secondo revisionatore;
5. Dimensione del campione;
6. Valutazione del rischio di bias *qualche dubbio*;

5. CONCLUSIONI

Questa revisione ha analizzato in maniera sistematica la letteratura sugli interventi di educazione e igiene del sonno in soggetti con dolore spinale cronico e disturbi del sonno secondari a essi. Ci sono già diverse revisioni sistematiche che analizzano questa tipologia di interventi nella popolazione di soggetti con dolore cronico in generale. Questa è la prima revisione che prende in esame esclusivamente soggetti con dolore spinale cronico. I risultati della revisione sono promettenti, evidenziando un miglioramento degli outcomes legati al sonno e al dolore. Tuttavia, la qualità metodologica degli studi inclusi nella revisione è bassa, pertanto sono necessari ulteriori studi metodologicamente più rigorosi per fornire delle raccomandazioni precise sulla gestione dei disturbi del sonno in pazienti con dolore spinale cronico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968-974. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204428
2. Wu A, March L, Zheng X, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):299. doi:10.21037/atm.2020.02.175
3. Finucane LM, Downie A, Mercer C, et al. International Framework for Red Flags for Potential Serious Spinal Pathologies. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2020;50(7):350-372. doi:10.2519/jospt.2020.9971
4. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain*. 2009;13(3):280-286. doi:10.1016/j.ejpain.2008.04.005
5. Olafsson G, Jonsson E, Fritzell P, Hägg O, Borgström F. Cost of low back pain: results from a national register study in Sweden. *Eur spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2018;27(11):2875-2881. doi:10.1007/s00586-018-5742-6
6. Dutmer AL, Schiphorst Preuper HR, Soer R, et al. Personal and Societal Impact of Low Back Pain: The Groningen Spine Cohort. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(24):E1443-E1451. doi:10.1097/BRS.0000000000003174
7. Tymecka-Woszczerowicz A, Wrona W, Kowalski PM, Hermanowski T. Indirect costs of back pain – Review. *Polish Ann Med*. 2015;22(2):143-148. doi:https://doi.org/10.1016/j.poamed.2015.07.003
8. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005874
9. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384

10. Hoy D, March L, Woolf A, et al. The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1309-1315. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204431
11. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S39-51. doi:10.1097/BRS.0b013e31816454c8
12. Liu S, Liu Q, Tabuchi M, Wu MN. Sleep Drive Is Encoded by Neural Plastic Changes in a Dedicated Circuit. *Cell*. 2016;165(6):1347-1360. doi:10.1016/j.cell.2016.04.013
13. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023-1042. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032
14. Posada-Quintero HF, Reljin N, Bolkhovsky JB, Orjuela-Cañón AD, Chon KH. Brain Activity Correlates With Cognitive Performance Deterioration During Sleep Deprivation. *Front Neurosci*. 2019;13:1001. doi:10.3389/fnins.2019.01001
15. Schwartz WJ, Klerman EB. Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness. *Neurol Clin*. 2019;37(3):475-486. doi:10.1016/j.ncl.2019.03.001
16. Dahl RE. Sleep and the developing brain. *Sleep*. 2007;30(9):1079-1080. doi:10.1093/sleep/30.9.1079
17. Miller MA, Cappuccio FP. Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(2):93-102. doi:10.2174/157016107780368280
18. Del Gallo F, Opp MR, Imeri L. The reciprocal link between sleep and immune responses. *Arch Ital Biol*. 2014;152(2-3):93-102. doi:10.12871/000298292014234
19. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(2):414-420. doi:10.2337/dc09-1124

20. Scott AJ, Webb TL, Rowse G. Does improving sleep lead to better mental health? A protocol for a meta-analytic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016873. doi:10.1136/bmjopen-2017-016873
21. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349. doi:10.5664/jcsm.6470
22. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Heal*. 2015;1(1):40-43. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010
23. Sutton D, Moldofsky H, Badley EM. Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep*. 2001;24:665-670.
24. Carli G, Montesano A, Rapezzi S, Paluffi G. Differential effects of persistent nociceptive stimulation on sleep stages. *Behav Brain Res*. 1987;26(2-3):89-98. doi:10.1016/0166-4328(87)90158-6
25. Hicks RA, Coleman DD, Ferrante F, Sahatjian M, Hawkins J. Pain thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation. *Percept Mot Skills*. 1979;48(3 Pt 1):687-690. doi:10.2466/pms.1979.48.3.687
26. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: A systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;39:82-97. doi:10.1016/j.smrv.2017.08.001
27. McCracken LM, Iverson GL. Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. 2002;7(2):75-79. doi:10.1155/2002/579425
28. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J pain*. 2013;14(12):1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
29. Lavigne GJ, Nashed A, Manzini C, Carra MC. Does sleep differ among patients with common

musculoskeletal pain disorders? *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(6):535-542. doi:10.1007/s11926-011-0209-3

30. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2020;45(1):205-216. doi:10.1038/s41386-019-0439-z
31. Woolf C. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-451.
32. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001;293(5528):311-315. doi:10.1126/science.1060952
33. Martikainen IK, Peciña M, Love TM, et al. Alterations in endogenous opioid functional measures in chronic back pain. *J Neurosci*. 2013;33(37):14729-14737. doi:10.1523/JNEUROSCI.1400-13.2013
34. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474. doi:10.1016/s0301-0082(02)00009-6
35. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211.
https://cancerres.unboundmedicine.com/medline/citation/21542893/The_role_of_the_central_nervous_system_in_the_generation_and_maintenance_of_chronic_pain_in_rheumatoid_arthritis_osteoarthritis_and_fibromyalgia_
36. Steen KH, Steen AE, Reeh PW. A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci*. 1995;15(5 Pt 2):3982-3989. doi:10.1523/JNEUROSCI.15-05-03982.1995
37. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):269-281. doi:https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.11.003
38. Zant JC, Leenaars CHC, Kostin A, Van Someren EJW, Porkka-Heiskanen T. Increases in

extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res.* 2011;1399:40-48. doi:10.1016/j.brainres.2011.05.008

39. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):187-197. doi:10.1016/j.smr.2011.12.003
40. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12(3):197-210. doi:10.1016/j.smr.2007.07.007
41. Koh K, Hamada A, Hamada Y, et al. Possible involvement of activated locus coeruleus-noradrenergic neurons in pain-related sleep disorders. *Neurosci Lett.* 2015;589:200-206. doi:10.1016/j.neulet.2014.12.002
42. Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, et al. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. *Nat Med.* 2017;23(6):768-774. doi:10.1038/nm.4329
43. Sardi NF, Tobaldini G, Morais RN, Fischer L. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Pain.* 2018;159(1):75-84. doi:10.1097/j.pain.0000000000001066
44. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087-1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
45. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A V. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2011;15(2):123-135. doi:10.1016/j.smr.2010.06.005
46. Kalinchuk A V, Lu Y, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Nitric oxide production in the basal forebrain is required for recovery sleep. *J Neurochem.* 2006;99(2):483-498. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04077.x
47. Kalinchuk A V, Stenberg D, Rosenberg PA, Porkka-Heiskanen T. Inducible and neuronal nitric oxide synthases (NOS) have complementary roles in recovery sleep induction. *Eur J Neurosci.* 2006;24(5):1443-1456. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05019.x

48. Damasceno F, Skinner GO, Araújo PC, Ferraz MMD, Tenório F, de Almeida OMMS. Nitric oxide modulates the hyperalgesic response to mechanical noxious stimuli in sleep-deprived rats. *BMC Neurosci.* 2013;14:92. doi:10.1186/1471-2202-14-92
49. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci.* 1998;18(23):9996-10015. doi:10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998
50. Mehta R, Khanday MA, Mallick BN. REM sleep loss associated changes in orexin-A levels in discrete brain areas in rats. *Neurosci Lett.* 2015;590:62-67. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.067
51. McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. *Nature.* 2019;566(7744):383-387. doi:10.1038/s41586-019-0948-2
52. Ho Y-C, Lee H-J, Tung L-W, et al. Activation of orexin 1 receptors in the periaqueductal gray of male rats leads to antinociception via retrograde endocannabinoid (2-arachidonoylglycerol)-induced disinhibition. *J Neurosci.* 2011;31(41):14600-14610. doi:10.1523/JNEUROSCI.2671-11.2011
53. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:187-193. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.053
54. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374-381. doi:10.1038/nrendo.2009.106
55. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends Immunol.* 2018;39(3):240-255. doi:10.1016/j.it.2017.12.003
56. Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;71:127-135. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.05.017
57. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:759234. doi:10.1155/2010/759234

58. Minkel J, Moreta M, Muto J, et al. Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Heal Psychol Off J Div Heal Psychol Am Psychol Assoc.* 2014;33(11):1430-1434. doi:10.1037/a0034219
59. Simpson NS, DiIombi M, Scott-Sutherland J, et al. Repeating patterns of sleep restriction and recovery: Do we get used to it? *Brain Behav Immun.* 2016;58:142-151. doi:10.1016/j.bbi.2016.06.001
60. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-1380. doi:10.1152/physrev.00010.2018
61. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-235. doi:10.1038/newbio231232a0
62. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KPJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994;55(6):1063-1066. doi:10.1016/0031-9384(94)90388-3
63. Horne JA, Percival JE, Traynor JR. Aspirin and human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;49(3-4):409-413. doi:10.1016/0013-4694(80)90238-2
64. Ram A, Pandey HP, Matsumura H, et al. CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. *Brain Res.* 1997;751(1):81-89. doi:10.1016/s0006-8993(96)01401-1
65. Haack M, Lee E, Cohen DA, Mullington JM. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain.* 2009;145(1-2):136-141. doi:10.1016/j.pain.2009.05.029
66. Zhou Y-Q, Liu Z, Liu Z-H, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):141. doi:10.1186/s12974-016-0607-6
67. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep.* 2007;30(9):1145-1152. doi:10.1093/sleep/30.9.1145

68. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(4):1232-1237. doi:10.1073/pnas.1418490112
69. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):350-384. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
70. Chen W-W, Zhang X, Huang W-J. Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):1963-1968. doi:10.3892/etm.2016.3565
71. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22. doi:10.1016/j.smrv.2016.06.005
72. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):9-13. doi:10.1007/s100670050003
73. Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2010;16(33):3646-3655. doi:10.2174/138161210794079254
74. Huang C-T, Chiang RP-Y, Chen C-L, Tsai Y-J. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep*. 2014;37(9):1513-1523. doi:10.5665/sleep.4002
75. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358
76. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, et al. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018;43(1):52-79. doi:10.1038/npp.2017.204
77. Hillard CJ. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018;43(1):155-172.

doi:10.1038/npp.2017.130

78. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, et al. Sleep Restriction Enhances the Daily Rhythm of Circulating Levels of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016;39(3):653-664. doi:10.5665/sleep.5546
79. Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, et al. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:258-268. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.09.014
80. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(4):23. doi:10.1007/s11920-017-0775-9
81. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2015;10(2):293-301. doi:10.1007/s11481-015-9600-6
82. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18(7):999-1012. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x
83. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
84. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RAB. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010;15(2):135-141. doi:10.1016/j.math.2009.12.001
85. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain*. 2013;154(9):1613-1621. doi:10.1016/j.pain.2013.04.046
86. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001;10(1):35-42. doi:10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x

87. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, et al. Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients With and Without Insomnia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(10):1387-1396. doi:10.1002/acr.22609
88. Curatolo M, Müller M, Ashraf A, et al. Pain hypersensitivity and spinal nociceptive hypersensitivity in chronic pain: prevalence and associated factors. *Pain*. 2015;156(11):2373-2382. doi:10.1097/j.pain.0000000000000289
89. Hagen EM, Svensen E, Eriksen HR, Ihlebaek CM, Ursin H. Comorbid subjective health complaints in low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(13):1491-1495. doi:10.1097/01.brs.0000219947.71168.08
90. Tang NKY, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res*. 2007;16(1):85-95. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x
91. Kaila-Kangas L, Kivimäki M, Härmä M, et al. Sleep disturbances as predictors of hospitalization for back disorders-a 28-year follow-up of industrial employees. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(1):51-56. doi:10.1097/01.brs.0000193902.45315.e5
92. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*. 2004;8(2):119-132. doi:10.1016/S1087-0792(03)00044-3
93. Artner J, Cakir B, Spiekermann JA, et al. Prevalence of sleep deprivation in patients with chronic neck and back pain: A retrospective evaluation of 1016 patients. *J Pain Res*. 2013;6:1-6. doi:10.2147/JPR.S36386
94. Alsaadi SM, McAuley JH, Hush JM, Maher CG. Prevalence of sleep disturbance in patients with low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(5):737-743. doi:10.1007/s00586-010-1661-x
95. Marty M, Rozenberg S, Duplan B, Thomas P, Duquesnoy B, Allaert F. Quality of sleep in patients with chronic low back pain: a case-control study. *Eur spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2008;17(6):839-844. doi:10.1007/s00586-008-0660-7
96. Harsora P, Kessmann J. Nonpharmacologic management of chronic insomnia. *Am Fam Physician*.

2009;79(2):125-130.

97. Morelhão PK, Tufik S, Andersen ML. What Are the Effects of Physical Activity on Sleep Quality and Low Back Pain in Older Adults? *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019;15(7):1067-1068. doi:10.5664/jcsm.7896
98. Yang P-Y, Ho K-H, Chen H-C, Chien M-Y. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother*. 2012;58(3):157-163. doi:10.1016/S1836-9553(12)70106-6
99. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E, Wolfe L, Zee PC. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Med*. 2010;11(9):934-940. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.014
100. Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA. Is sleep disturbed by vigorous late-night exercise? *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(6):864-869. doi:10.1097/00005768-199906000-00015
101. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012700. doi:10.1002/14651858.CD012700
102. Kline CE. The bidirectional relationship between exercise and sleep: Implications for exercise adherence and sleep improvement. *Am J Lifestyle Med*. 2014;8(6):375-379. doi:10.1177/1559827614544437
103. Passos GS, Poyares D, Santana MG, et al. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2011;12(10):1018-1027. doi:10.1016/j.sleep.2011.02.007
104. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
105. Akl E, Altman D, Aluko P, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; 2019.
106. Papaconstantinou E, Cancelliere C, Verville L, et al. Effectiveness of non-pharmacological

interventions on sleep characteristics among adults with musculoskeletal pain and a comorbid sleep problem: a systematic review. *Chiropr Man Ther.* 2021;29(1):1-22. doi:10.1186/s12998-021-00381-6

107. Selvanathan J, Pham C, Nagappa M, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101460. doi:10.1016/j.smrv.2021.101460
108. Tang NKY, Lereya ST, Boulton H, Miller MA, Wolke D, Cappuccio FP. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: A systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751-1764E. doi:10.5665/sleep.5158
109. Ho KKN, Ferreira PH, Pinheiro MB, et al. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(2):196-218. doi:10.1016/j.joca.2018.09.014
110. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171
111. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) Full Guidance Document. *Br Med J.* 2019;(July):1-72. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
112. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med.* 2010;11(3):302-309. doi:10.1016/j.sleep.2009.05.018
113. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: A pilot study. *Behav Res Ther.* 2012;50(11):685-689. doi:10.1016/j.brat.2012.07.005
114. Currie SR, Wilson KG, Pontefract AJ, DeLaplante L. Cognitive-behavioral treatment of insomnia

secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(3):407-416. doi:10.1037/0022-006X.68.3.407

115. Tang NKY, Goodchild CE, Salkovskis PM. Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain: A pilot randomised controlled trial. *Behav Res Ther*. 2012;50(12):814-821. doi:10.1016/j.brat.2012.08.006
116. Fenn K, Byrne M. The key principles of cognitive behavioural therapy. *InnovAiT Educ Inspir Gen Pract*. 2013;6(9):579-585. doi:10.1177/1755738012471029
117. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol*. 2014;69(2):153-166. doi:10.1037/a0035747
118. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):191-204. doi:10.7326/M14-2841
119. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
120. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-608. doi:10.1093/sleep/34.5.601
121. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
122. Dozois DJA, Dobson KS, Ahnberg JL. A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychol Assess*. 1998;10(2):83-89. doi:10.1037/1040-3590.10.2.83
123. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. doi:10.1016/S0022-3999(01)00296-3

124. Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJN, et al. The center for epidemiologic studies depression scale: a review with a theoretical and empirical examination of item content and factor structure. *PLoS One*. 2013;8(3):e58067-e58067. doi:10.1371/journal.pone.0058067
125. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor Structure, Reliability, and Validity of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med* 1997 206. 1997;20(6):589-605. doi:10.1023/A:1025570508954
126. Garcia-Campayo J, Rodero B, del Hoyo Y, Luciano J, Alda M, Gili M. Validation of a Spanish language version of the Pain Self-Perception Scale in patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:255. doi:10.1186/1471-2474-11-255
127. Afolalu EF, Moore C, Ramlee F, Goodchild CE, Tang NKY. Development of the pain-related beliefs and attitudes about sleep (PBAS) scale for the assessment and treatment of insomnia comorbid with chronic pain. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(9):1269-1277. doi:10.5664/jcsm.6130
128. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-325. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-O
129. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*. 2018;98(5):325-335. doi:10.1093/ptj/pzy020
130. Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101467. doi:10.1016/j.smr.2021.101467

Allegato 1

PROTOCOLLO REVISIONE SISTEMATICA

La presente revisione sistematica sarà condotta seguendo i parametri metodologici riportati nella PRISMA-P checklist (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>).

INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

Titolo

Il ruolo dell'igiene del sonno nel dolore spinale aspecifico cronico (Neck pain e/o Low back pain).

Registrazione

Autori

Modifiche

Fonti di supporto e sponsor

Assenti.

INTRODUZIONE

Razionale

Negli ultimi anni la letteratura ha evidenziato con sempre maggior chiarezza la correlazione tra dolore - in particolare dolore cronico- e sonno¹²⁹. Il dolore cronico rappresenta una sfida sanitaria di notevoli dimensioni, e sono numerosi gli impairments ad esso associati, tra i quali troviamo proprio la scarsa qualità del sonno^{130 30}. Si tratta di una correlazione bidirezionale, con la qualità del sonno che contribuisce all'insorgenza e al mantenimento del dolore, e il dolore che a sua volta riduce e altera la qualità del sonno^{26 27 28}. Per questo motivo è importante includere all'interno del trattamento multimodale rivolto al dolore spinale cronico anche la gestione dei disturbi del sonno secondari ad esso. Da questi presupposti nasce l'esigenza di indagare la possibile gestione non farmacologica dei disturbi del sonno secondari al LBP e/o al NP cronico - in particolare attraverso interventi d'igiene e di educazione del sonno - e l'influenza che questa ha sugli outcomes legati al dolore stesso.

Obiettivo

La revisione sistematica ha lo scopo di valutare se interventi non farmacologici mirati a una corretta educazione e igiene del sonno possono avere un ruolo nel miglioramento degli outcomes legati al LBP e/o al NP cronico (dolore, disabilità, qualità della vita). Il quesito clinico è il seguente:

- Possono interventi non farmacologici mirati al miglioramento dell'igiene e della qualità del sonno migliorare gli outcomes legati al dolore in pazienti con LBP e/o NP cronico e disturbi del sonno?

Questo secondo quesito di ricerca è stato formulato secondo la metodologia PICO (Population/Intervention/Outcome):

P: soggetti adulti (>18 anni) con LBP e/o NP cronico e disturbi del sonno;

I: interventi non farmacologici mirati alla gestione dei disturbi del sonno (igiene del sonno/educazione/CBT ecc.);

C: -

O: dolore, qualità del sonno, disabilità, qualità della vita.

METODI

Criteri di eleggibilità

Tipo di pubblicazione

Criteri d'inclusione: studi originali pubblicati su riviste peer-reviewed.

Criteri di esclusione: revisioni narrative, lettere, editoriali, commenti, manoscritti inediti, tesi di laurea, relazioni governative, libri e capitoli di libri, atti di convegni, abstract di riunioni e conferenze e dichiarazioni di consenso (comprese linee guida per la pratica clinica o raccomandazioni).

Disegni di studio

Criteri d'inclusione: studi randomizzati controllati (RCT) che indaghino interventi mirati alla gestione dei disturbi del sonno in soggetti che presentano dolore cronico muscolo-scheletrico (igiene del sonno, CBT, esercizio, mindfulness, ecc.);

Criteri di esclusione: revisioni sistematiche o metanalisi, case report o serie di casi, studi randomizzati non controllati. Studi che analizzano interventi di tipo farmacologico, o interventi non specifici per i disturbi del sonno.

Popolazione

Criteri d'inclusione: uomini e donne adulti (> 18 aa) con dolore spinale cronico muscoloscheletrico (LBP e/o NP) e disturbi del sonno secondari al dolore;

Criteri di esclusione: soggetti con età < 18aa, soggetti con una storia di patologie reumatiche, storia di cancro o dolore da cancro, soggetti che stanno effettuando già una terapia farmacologica per preesistenti disturbi del sonno. Soggetti con disturbi del sonno comparsi prima della sintomatologia dolorosa.

Intervento

Criteri d'inclusione: interventi non farmacologici rivolti all'igiene del sonno, interventi cognitivo-comportamentali mirati al miglioramento dei pensieri e dei comportamenti disfunzionali legati al sonno, anche di tipo multimodale;

Criteri di esclusione: interventi multimodali non specificati, interventi non riguardanti i sintomi correlati al sonno, interventi con modalità poco chiare, interventi farmacologici.

Outcomes

Criteri d'inclusione: qualità del sonno/dolore/disabilità/ qualità del sonno/qualità della vita.

Criteri di esclusione: outcomes che non riguardano i domini citati nei criteri d'inclusione.

Fonti d'informazione

Le strategie di ricerca della letteratura saranno sviluppate utilizzando termini e medical subject headings (MeSH) relativi all'intervento non farmacologico di educazione e igiene del sonno in pazienti con dolore cronico e disturbi del sonno a esso correlati.

Le banche dati consultate saranno:

- MEDLINE
- Scopus
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library)
- PEDro

Per garantire la saturazione della letteratura, verranno analizzati gli elenchi bibliografici degli studi inclusi e le revisioni sistematiche pertinenti identificate attraverso la ricerca.

Strategia di ricerca

Verrà effettuata in maniera preliminare una scoping search al fine di individuare se ci sono revisioni sistematiche sull'argomento in questione. Essa verrà effettuata sui principali database di sintesi delle evidenze, tra i quali:

- Google scholar;
- Cochrane
- PROSPERO

Sono state elaborate in seguito delle stringhe di ricerca specifiche per ogni database.

Strategia di ricerca per Medline

("chronic spinal pain" OR "spinal pain" OR "low back pain" OR "neck pain" OR "chronic low back pain" OR "chronic neck pain" OR neck pain[mesh] OR low back pain [mesh] OR "non-specific neck pain" OR "non-specific low back pain") AND (sleep[mesh] OR sleep OR insomnia* OR "insomnia symptom*" OR parasomnias OR "sleep duration" OR dyssomnias [mesh] OR sleep-wake transition disorders [mesh] OR "sleep-wake transition disorder*" OR "chronic insomnia" OR "sleep quality" OR "sleep habit*" OR

sleepiness OR drowsiness OR "sleep disorder*" OR "sleep disturbance*" OR "sleep problem*" OR nightmare* OR "sleep stage*" OR "sleep arousal disorder*" OR "sleep arousal" OR "sleep disorders, circadian rhythm" OR "REM sleep" OR "REM sleep behavior disorder" OR "sleep disorders, intrinsic" OR "sleep interruption*" OR "interrupted sleep" OR "sleep fragmentation" OR "insufficient sleep" OR "non-restorative sleep" OR somnolence OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR sleeplessness OR "insomnia disorder*" OR "sleep dysfunction*" OR "pre-sleep arousal" OR "secondary insomnia*" OR "early awakening")) AND ("sleep hygiene" OR "sleep hygiene education" OR "sleep education" OR "sleep management" OR "sleep hygiene"[MeSH Terms] OR "good sleep habit*" OR "bedtime restriction" OR "bedtime restriction therapy" OR "stimulus control" OR "stimulus control instruction*" OR "stress management" OR "relaxation therapy" OR "sleep restriction therapy" OR "cognitive behavioral therapy" OR CBT OR "behavioral therapy" OR "cognitive-behavioral therapy" OR "cognitive behavioral approach" OR "cognitive behavioral intervention*" OR "behavioral approach" OR "psychotherapy" OR mindfulness OR mindfulness[MeSH Terms] OR "cognitive behavioral therapy"[MeSH Terms] OR psychotherapy[MeSH Terms] OR "autogenic training" OR psychoeducation OR intervention OR treatment* OR "physical therap*" OR physical therapy modalities[mesh] OR intervention[mesh] OR physical therapy[mesh] OR tips OR "sleep hygiene tips" OR information OR "sleep advice*" OR "cognitive intervention*" OR "counseling")

Strategia di ricerca per Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("chronic low back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("chronic neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("low back pain") OR TITLE-ABS-KEY ("non-specific low back pain") OR ("non-specific neck pain") OR TITLE-ABS-KEY ("spinal pain") AND TITLE-ABS-KEY (insomnia) OR TITLE-ABS-KEY ("chronic insomnia") OR TITLE-ABS-KEY ("secondary insomnia") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep disorders") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep quality") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep wake-transition disorders")) AND TITLE-ABS-KEY ("sleep hygiene") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep education") OR TITLE-ABS-KEY ("sleep management") OR TITLE-ABS-KEY ("education") OR TITLE-ABS-KEY ("cognitive-behavioral therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("cognitive approach")) OR TITLE-ABS-KEY ("behavioral therapy") OR TITLE-ABS-KEY (cbt) OR TITLE-ABS-KEY (relaxation) OR TITLE-ABS-KEY ("autogenic training") OR TITLE-ABS-KEY ("physical therapy")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"

) OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))

Strategia di ricerca per Cochrane library

#1 "chronic low back pain "[mesh] #2 chronic spinal pain" #3 "non-specific low back pain" OR #4 "non-specific neck pain" #5 "low back pain [mesh] #6 low back pain [mesh] #8 spinal pain #9 "neck pain" #10 neck pain [mesh] #11 "chronic neck pain"

#12 sleep[mesh] #13 sleep wake disorders[mesh] #14 sleep initiation and maintenance disorders[mesh] #15 sleep disorders, intrinsic[mesh] #16 sleep disorders, circadian rhythm[mesh] #17 sleep arousal disorders[mesh] #18 insomnia #19 "chronic insomnia" #20 "early awakening" #21 "sleep disturbance*" #22 "sleep problem*" #23 "sleep disorder*" #24 "sleep deprivation" #25 "sleep fragmentation" #26 sleepiness #27 "secondary insomnia"

#28 "exercise therap*" #29 "stimulus control" #30 sleep hygiene[mesh] #31 "sleep hygiene" #32 sleep habit*" #33 "sleep management" #34 "sleep education" #35 "cognitive behavioral therapy" #36 cognitive behavioral therapy[mesh] #37 CBT #38 "behavioral intervention*" #39 "behavioral strategies" #40 "behavioral modification*" #41 "bedtime restriction" #42 education #43 "cognitive intervention*" #44 "cognitive therap*" #45 "cognitive strategies" #46 psychotherapy #47 "psychotherapy intervention*" #48 "sleep restriction" #49 "physical therapy" #50 physical therapy modalities[mesh]

((#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27) AND (#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39

OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50)
--

Strategia di ricerca per PEDRO

Low back pain AND sleep
Low back pain AND insomnia
neck pain AND sleep
neck pain AND insomnia

Record degli studi

Gestione dei dati

I singoli studi verranno selezionati dall'autore e verranno in seguito revisionati da una seconda persona (Relatore di Tesi).

Processo di selezione

L'autore della revisione eliminerà prima di tutto eventuali duplicati. In seguito, selezionerà i titoli e gli abstract ottenuti dalla ricerca rispetto ai criteri d'inclusione. Verranno ottenuti i full text di tutti gli articoli i cui titoli sembrano soddisfare i criteri d'inclusione o in caso d'incertezza. L'autore selezionerà quindi i full text e deciderà se questi soddisfano i criteri d'inclusione. Verranno richieste ulteriori informazioni agli autori dello studio ove necessario per la risoluzione dei dubbi sull'eventuale ammissibilità. Per ogni fase finora descritta verrà richiesta la collaborazione del Relatore di Tesi, se necessario. Non vi sarà una terza persona per giudicare i disaccordi irrisolti attraverso la discussione tra autore e Relatore. Verranno riportati i motivi dell'esclusione dei singoli studi. Né l'autore, né il revisore saranno in cieco rispetto ai titoli delle riviste e/o agli autori e/o alle istituzioni dello studio. Quindi lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo questi step chiave:

- 1) Rimozione dei record duplicati;
- 2) Selezione degli studi per titolo;

- 3) Selezione degli studi per lettura di abstract;
- 4) Selezione degli studi per lettura del full text;
- 5) Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA Diagram) in cui verranno riportati gli inclusi e i motivi di esclusione degli studi scartati.

Processo di estrapolazione dei dati

Non verrà utilizzato alcun programma online di estrazione dei dati (es. DistillerSR). I dati degli studi inclusi nella revisione verranno estratti solamente dall'autore e non in duplicato; verrà richiesta la collaborazione del Relatore di Tesi se necessario. Non verranno condotte esercitazioni per l'estrapolazione di dati. I dati ricavati includeranno informazioni sulla popolazione target, informazioni metodologiche, dettagli sull'intervento e tutti i risultati con riferimento alle misure di outcome prestabilite. Verranno contattati gli autori dello studio per risolvere qualsiasi incertezza.

Items dei dati

Verranno estratte le seguenti informazioni:

- Disegno di studio;
- Dimensione del campione;
- Tipologia di popolazione (LBP e/o NP)
- Età media;
- Sesso;
- Durata della sintomatologia dolorosa;
- Tipologia e valutazione del disturbo del sonno;
- Caratteristiche dell'intervento mirato alla gestione dei disturbi del sonno presenti (tipologia di trattamento, modalità di applicazione, dosaggio, frequenza e durata del trattamento);

- Misura di outcome utilizzata per valutare l'andamento dei disturbi del sonno dopo il trattamento;
- Misura di outcome utilizzata per valutare il miglioramento della sintomatologia correlata al neck pain cronico;
- Durata del follow-up.

Le seguenti informazioni saranno riportate sottoforma di tabella.

Outcomes e prioritizzazione

Outcomes principali

- Sonno: valutato o attraverso misure oggettive come le ore totali di sonno, oppure con dei PROMs, quali l'ISI (Insomnia Severity Index) o il PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index);
- Dolore: valutato con NPRS

Outcomes aggiuntivi

- Qualità della vita (QOL, altri PROMs utilizzati per valutare la qualità di vita);
- Disabilità: valutato con NDI, RMDQ, ODI o altri PROMs per valutare la disabilità legata al LBP o al NP;

Rischio di bias nei singoli studi

Per facilitare la valutazione dei possibili rischi di bias per ogni singolo studio d'intervento, verranno raccolte informazioni utilizzando il Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias (Table 8.5. in "The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" <https://training.cochrane.org/handbook/PDF/v6>) che comprende: generazione delle sequenze, occultamento dell'allocation, blinding, dati di outcome incompleti (ad esempio abbandoni e ritiri) e rendicontazione selettiva degli outcome.

Per ciascun dominio dello strumento, verranno descritte le procedure intraprese per ogni studio, comprese le citazioni testuali. Dalle informazioni estratte verrà espresso un giudizio sul possibile rischio di bias su ciascuno dei sei domini e verrà classificato come "ad alto rischio" o "a basso rischio".

Se nello studio saranno riportati dettagli insufficienti, il rischio di bias verrà giudicato come "poco chiaro" e verranno eventualmente contattati gli autori dello studio per ulteriori informazioni. Il giudizio verrà espresso solo da una persona (l'autore), con eventuale consulto del Relatore. I disaccordi saranno risolti tramite discussione e non consultando una terza persona. Nella valutazione del rischio di bias sarà preso in considerazione ogni singolo item in modo indipendente, senza assegnare un punteggio complessivo.

Strategie di sintesi dei dati

Non verrà effettuata una sintesi quantitativa dei dati (metanalisi). Verrà fornita una sintesi sistematica narrativa attraverso le informazioni presentate nel testo e nelle tabelle per riassumere e spiegare le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi. La sintesi narrativa esplorerà la relazione e i risultati sia all'interno che tra gli studi inclusi.

Meta-bias

Per gli studi inerenti al trattamento, al fine di determinare se sia presente un reporting bias, si verificherà se il protocollo dell'RCT è stato pubblicato prima che fosse avviato il reclutamento di pazienti per lo studio. Per gli studi pubblicati dopo il 1° luglio 2005, verrà screenato il Clinical Trial Register nell'International Clinical Trials Registry Platform dell'OMS (<http://apps.who.int/trialssearch>). Verrà valutato se gli outcome sono riportati selettivamente (outcome reporting bias).