



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

# **“Graded Activity vs Graded Exposure: efficacia di strategie terapeutiche messe a confronto. Una revisione della letteratura.”**

Candidato:

Dott.ssa FT Mottola Martina

Relatore:

Dott. FT OMPT Giannotti Jacopo



## INDICE

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>1 INTRODUZIONE .....</b>	<b>8</b>
1.1 IL DOLORE .....	8
1.2 IMPLICAZIONI.....	10
1.3 GLI APPROCCI CLINICI GRADED ACTIVITY E GRADED EXPOSURE.....	13
1.4 OBIETTIVI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA.....	14
<b>2 MATERIALI E METODI .....</b>	<b>15</b>
2.1 QUESITO CLINICO E BANCHE DATI.....	15
2.2 STRINGA DI RICERCA .....	16
2.2.1 STRINGA SU PUBMED.....	16
2.2.2 STRINGA SU PEDRO.....	17
2.2.3 STRINGA SU THE COCHRANE LIBRARY .....	17
2.2.4 STRINGA SU SCOPUS .....	18
2.3 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE .....	18
2.3.1 CRITERI DI ELEGGIBILITA' .....	18
2.3.2 SELEZIONE DEGLI STUDI.....	19
2.3.3 CRITERI DI ESCLUSIONE .....	19
<b>3 RISULTATI.....</b>	<b>21</b>
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI E FLOWCHART .....	21
3.2 PANORAMICA DEGLI STUDI .....	26
3.3 VALUTAZIONE DEGLI STUDI INCLUSI .....	47
3.4 SINTESI DEI RISULTATI .....	50
<b>4 DISCUSSIONE.....</b>	<b>57</b>
4.1 CONFRONTO DIRETTO TRA GRADED EXPOSURE E GRADED ACTIVITY .....	57
4.2 GRADED EXPOSURE VS ALTRE TIPOLOGIE DI APPROCCI.....	58
4.3 GRADED ACTIVITY VS ALTRE TIPOLOGIE DI APPROCCI .....	58
4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLA REVIEW .....	59
<b>5 CONCLUSIONI.....</b>	<b>60</b>

**7 BIBLIOGRAFIA.....**

*A me stessa e ai miei compagni di viaggio.*

*Al coraggio di andare.*

## ABSTRACT

**Introduzione:** i disturbi muscolo-scheletrici cronici sono caratterizzati da meccanismi di mantenimento del sintomo doloroso molto complessi che coinvolgono in senso multidimensionale l'individuo. I fattori psicosociali, nello specifico, sono ad oggi attori principali nella percezione, modulazione e persistenza del dolore per cui sono anche bersaglio dei nuovi approcci riabilitativi quali Graded Activity e Graded Exposure. Tuttavia non è ancora stata individuata la reale efficacia di queste strategie né la superiorità di uno delle due rispetto all'altra nella gestione dei pazienti MSK con presenza di yellow flags. L'obiettivo, dunque, del presente studio è proprio di analizzare studi clinici randomizzati controllati inerenti all'oggetto della tesi per valutare l'effettiva utilità di questi interventi terapeutici.

**Materiali e Metodi:** la ricerca è stata condotta attraverso le banche dati Pubmed, PEDro, the Cochrane Library e Scopus, includendo unicamente RCTs pubblicati in lingua inglese che avessero come oggetto l'intervento di GA e GEXP confrontati tra di loro o ad altri approcci riabilitativi, dove venissero valutati anche outcome della sfera psicosociale quali la kinesiofobia, la catastrofizzazione, le credenze, la percezione di nocività, i comportamenti di evitamento. La scoping search è stata eseguita mediante la lettura del titolo e dell'abstract, eliminando studi non pertinenti alla review question e articoli duplicati trovati in più di un database. La successiva main search è stata eseguita leggendo il full text di ogni articolo pertinente al quesito di revisione. La valutazione della qualità metodologica degli studi è stata effettuata attraverso la lettura del full text e attraverso la scala di valutazione dei Bias PEDro.

**Risultati:** la ricerca ha prodotto 13 risultati conformi ai criteri di inclusione e esclusione precedentemente impostati. Tutti i risultati sono trials clinici randomizzati e controllati di cui 5 confrontavano direttamente GA e GEXP mentre i restanti le singole strategie con interventi sham o convenzionali. L'analisi della validità degli studi ha indicato che questi fossero di moderata e bassa qualità metodologica, dunque i risultati soggetti a Bias.

**Conclusioni:** dall'analisi dei risultati emerge che ad oggi entrambi le strategie di esercizio GA e GEXP siano utili nella gestione del dolore cronico muscoloscheletrico e superiori ad approcci convenzionali. Inoltre sembrerebbe esserci una superiorità in termini di beneficio per gli outcome di natura psicosociale della graded exposure rispetto alla graded activity anche se solo nel lungo termine mentre per il resto degli outcome possono essere considerati sovrapponibili. Purtroppo queste affermazioni rimangono poco attendibili in quanto gli studi dalle quali sono state dedotte sono pochi e non di ottima qualità.



# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Il dolore

La IASP (International Association for the Study of Pain) definisce il dolore come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale potenziale o in atto. È un'esperienza soggettiva che quindi viene vissuta in prima persona dal soggetto, difficilmente oggettivabile o misurabile se non tramite la testimonianza diretta (verbale e non verbale) di chi la sta vivendo e che può essere sovrastimata o sottostimata sia fisicamente che emotivamente da ognuno di noi <sup>[1]</sup>. Tra lo stimolo, l'esperienza soggettiva e il conseguente comportamento messo in atto si trovano interposti vari complessi processi (trasduzione, trasmissione, modulazione, percezione, interpretazione) che si trovano in un territorio di confine fra il fisiologico e il cognitivo psicologico. Ambiti che bisogna prendere in considerazione in una visione biopsicosociale della persona.

L'intera esperienza dolorosa è sostenuta, attraverso reti molto integrate, da 2 meccanismi:

- Bottom-Up, fattori che vanno dalla periferia verso il centro. Questo meccanismo fa riferimento alla neurofisiologia classica del dolore: la lesione periferica produce condizioni infiammatorie e sensibilizzazione nella sede del trauma e, attraverso una serie di meccanismi di scariche di membrana dalla periferia al centro, fa sì che il dolore venga percepito, in particolare nel momento in cui ci sia un elemento (trigger) che vada a stimolare la nocicezione.
- Top-Down, fattori che permettono di modulare la reazione dolorosa dal centro verso la Periferia, sia di tipo neuro-anatomico, sia di tipo psicologico, che possono indurre neuromodulazione.



Distinguiamo varie tipologie di pattern doloroso[1]:

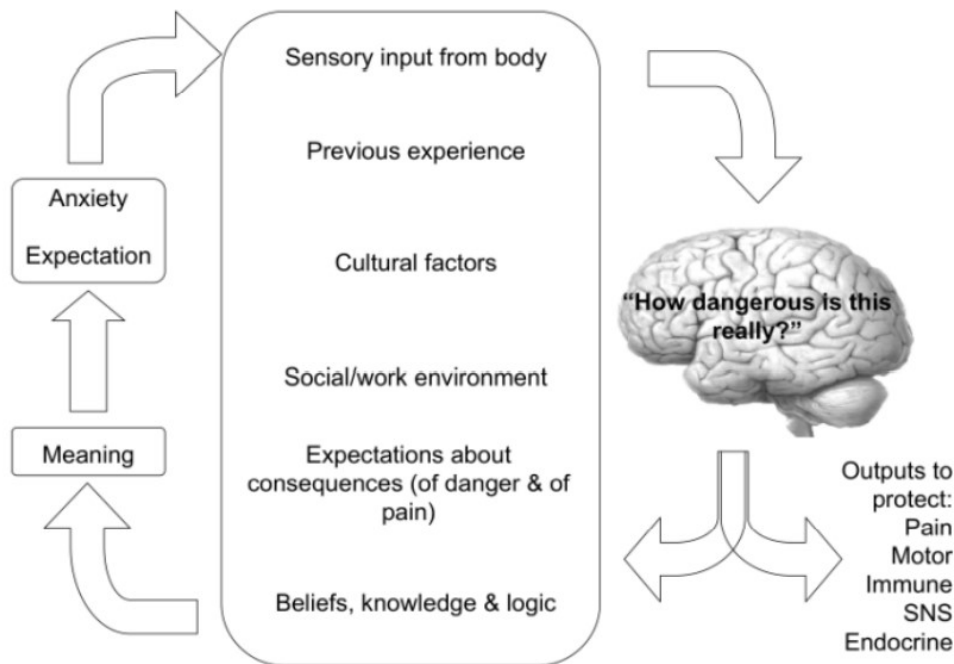
- Dolore nocicettivo: dolore che origina da un danno effettivo o potenziale a tessuti non neurali a causa dell'attivazione dei nocicettori periferici
- Dolore neuropatico: dolore causato da una lesione primaria o malattia che colpisce il sistema nervoso somato-sensitivo
- Dolore nociplastico: dolore che origina da alterata nocicezione senza evidenze chiare di danni tissutali o danni potenziali che causino l'attivazione di nocicettori periferici; in assenza di evidenze di malattie o lesioni del sistema somatosensoriale che possono causare dolore.

A questi si aggiungono poi dei fattori che possono contribuire a sostenere la presenza del sintomo doloroso e la sua modulazione:

- DISTURBI EMOTIVI: definiti come psicopatologia diagnosticabile o disordine affettivo, potrebbero includere depressione, ansia o altri disturbi dell'umore o della personalità. L'ansia è associata a comportamenti preventivi, tra cui l'evitamento, e si manifesta tramite l'ipervigilanza [2]
- CREDENZE E COMPORTAMENTI MALADATTATIVI: pensieri o comportamenti imprecisi o irrazionali sull'esperienza del dolore (es. paura, catastrofizzazione, bassa autoefficacia)[2].
- CONTESTO SOCIOAMBIENTALE: fattori contestuali di ampia portata che possono influenzare non solo l'esperienza del dolore, ma anche la possibilità di accedere a cure adeguate, la volontà di raccontare il proprio dolore e il modo in cui lo si descrive [2]
- DIS-INTEGRAZIONE SENSORI-MOTORIA: discrepanza tra il sé percepito e sé reale [2].

Da ciò possiamo dedurre dunque che la biologia del dolore non è mai semplice:

- il dolore non fornisce una misura dello stato dei tessuti<sup>[3]</sup>;
- esso è modulato da molti fattori somatici, psicologici e sociali<sup>[3]</sup>;
- la relazione tra il dolore e lo stato tissutale è sempre meno prevedibile con l'aumentare della persistenza del dolore<sup>[3]</sup>;
- il dolore può essere concettualizzato come un correlato cosciente della percezione implicita che il tessuto è in pericolo <sup>[3]</sup>.



Moseley, 2007

## 1.2 Implicazioni

La multidimensionalità del dolore muscoloscheletrico e i numerosi fattori che entrano in gioco nella sua comparsa e presenza comportano la messa in atto di comportamenti, volontari e non, che possono essere adattivi o maladattivi.

Pertanto il dolore può essere considerato uno *stato motivazionale* che innesca risposte difensive (al fine di ridurre ulteriori danni) seguito da comportamenti di compenso con lo scopo di recuperare da lesioni.<sup>[4]</sup> L'identificazione di segnali/movimenti che precedono il manifestarsi di dolore e danni fisici consente a un organismo di intraprendere un'azione protettiva al fine di limitare o evitare l'impatto negativo del dolore. In questo modo si instaurano comportamenti legati al dolore che forniscono un sollievo temporaneo dal sintomo o riducono la sofferenza.

Il condizionamento pavloviano è il principale meccanismo attraverso il quale può avvenire l'apprendimento predittivo di eventi dannosi.<sup>[5]</sup>

L'attivazione difensiva può essere osservata in tre sistemi di risposta,,: risposte psicofisiologiche (ad esempio, aumento della tensione muscolare), risposte cognitive (ad

esempio, pensieri catastrofizzanti, rapporti di paura verbale) e risposte comportamentali (ad esempio, fuga ed evitamento).

Tali risposte difensive sono altamente adattive nel caso di una lesione acuta che consente il tempo per la guarigione, ma quando il dolore persiste dopo il tempo di guarigione e non segnala più danni fisici, la paura persistente e il comportamento di evitamento possono portare al persistere della sintomatologia dolorosa e della disabilità [6].

È per questo che la definizione, inizialmente citata della IASP, è stata oggetto di modifiche per poter riflettere in modo più chiaro gli aspetti di dolore acuto e cronico.

In merito a questo, usare la variabile temporale come unica differenza fra il dolore acuto e quello cronico è appunto errato, in quanto il dolore cronico presenta processi che nel dolore acuto non sono normalmente coinvolti.

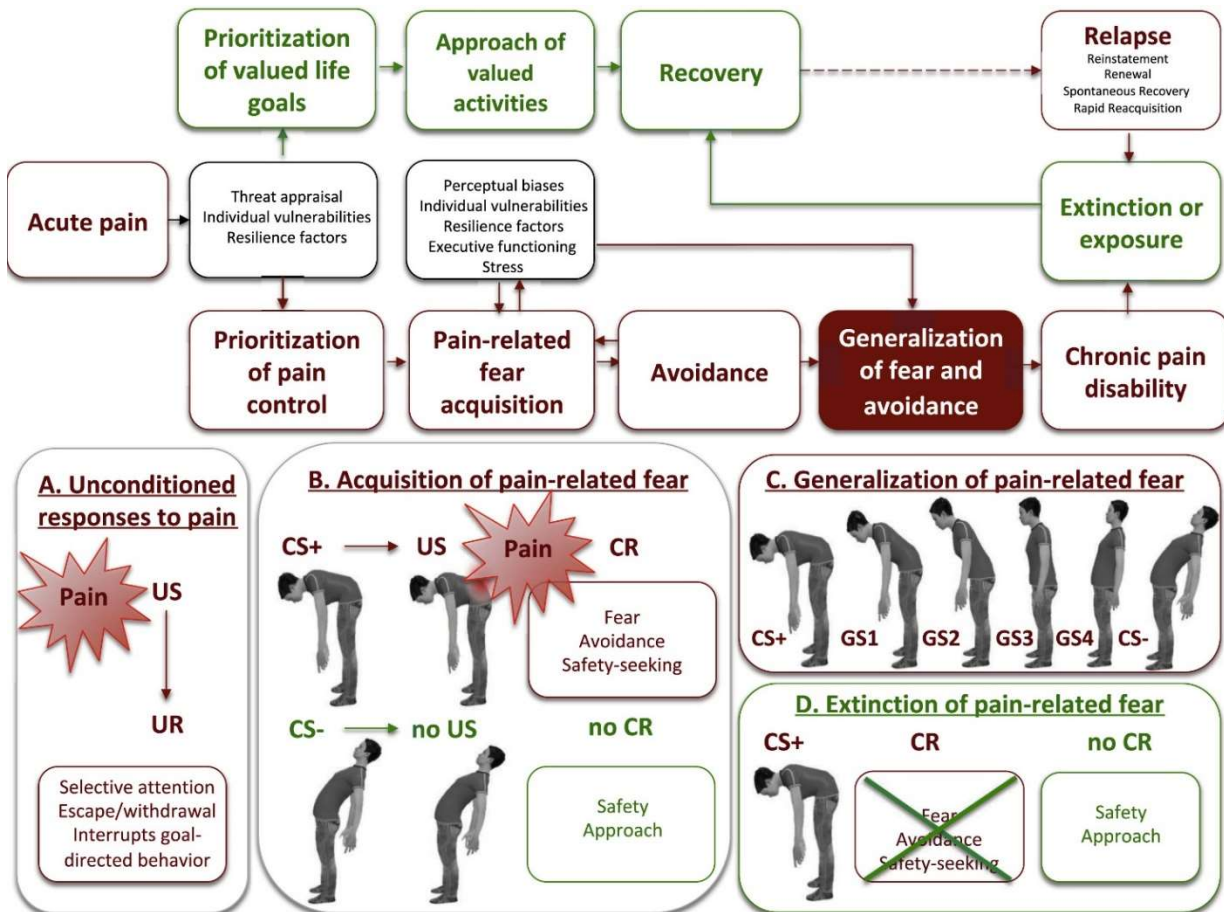
Il dolore acuto è sostanzialmente un meccanismo protettivo, su base biologica, che ha lo scopo di ridurre la possibilità di peggioramento dello stato di una determinata lesione: questo tipo di dolore è autolimitante e ha una durata pari alla guarigione dei tessuti lesionati<sup>[7]</sup>. Il dolore cronico, invece, non ha uno scopo biologico e può essere considerato uno stato di malattia indipendente da altre condizioni<sup>[8]</sup>. Da un punto di vista comportamentale, quando il dolore si dissocia dal mettere in atto soluzioni adattive – cioè quando gli aggiustamenti corporei, come la fuga dall'ambiente o l'immobilità, non sono più rilevanti per l'esperienza del dolore – potremmo allora definirlo come dolore cronico<sup>[9]</sup>.

Questa definizione presuppone di per sé che il dolore cronico sia uno stato disadattivo e dunque lontano dalla concezione di protezione biologica proposta all'interno delle definizioni standard.

La persona che evita il movimento, nel senso più generale del termine, in funzione della prevenzione del dolore mette in atto un comportamento definito fear-avoidance response pattern (FAR) sulla base dell'avoidance-endurance model (AEM), proposto da Monika Hasenbring.

Questo pattern è caratterizzato da elevata paura, catastrofismo, impotenza e comportamenti di fuga ed evitamento. Chi adotta questo tipo di comportamento tende ad evitare in primo luogo le attività che creano un collegamento emotivo con il trauma; ma successivamente, tenderà ad attuare comportamenti preventivi riducendo anche le relazioni

sociali, eliminando le attività che venivano svolte prima dell'evento traumatico e che ora sono viste come potenzialmente dannose<sup>[10]</sup>. Ne consegue che, a lungo termine, aumenterà il rischio di sviluppare complicanze dettate dall'inattività e dal disuso promuovendo maggiori livelli di dolore, fatica e disabilità <sup>[7]</sup>



Fear avoidance model of chronic pain, Vlaeyen et al., 2016

Nonostante la dimostrazione del forte impatto sociale, economico e personale che comporta, il dolore cronico rimane una condizione spesso sottovalutata e caratterizzata da un intervento tardivo. Comprendere e identificare i possibili fattori di rischio permette al clinico di adeguare e personalizzare il piano riabilitativo e riconoscere il target di pazienti maggiormente esposti.

Tra fattori di rischio non modificabili ci sono:

- il sesso femminile
- l'età (>65)
- traumi fisici ed emotivi

Tra i fattori di rischio modificabili invece ci sono:

- lo stile di vita
- lo status economico e la soddisfazione lavorativa
- l'attitudine rispetto al dolore (coping inadeguato)

All'interno della nostra società la preponderanza del modello di approccio biomedico ci ha portati a pensare che siccome una lesione acuta determina dolore e la cascata di eventi descritti precedentemente connessi ad esso, una volta curata la parte lesa o la sede di dolore anche il disagio conseguente verrà eliminato<sup>[11]</sup>. Ciò che abbiamo però finora evidenziato confuta questo ragionamento: Il paziente che sperimenta dolore per diverso tempo e adegua la sua vita alle sue esperienze dolorose non può essere trattato solamente nella zona di dolore riferita ma deve essere considerato nella sua globalità in quanto individuo e secondo un modello bio-psicosociale.

### 1.3 Gli approcci clinici: Graded Activity e Graded Exposure

Negli ultimi anni l'approccio cognitivo-comportamentale e le strategie che quest'ultimo concerne basate sul Fear Avoidance Model (FAM) sono sempre più sostenute dalla letteratura e utilizzate nella pratica clinica per la gestione dei pazienti con dolore cronico in presenza di fattori psicosociali. Queste strategie si compongono principalmente di una parte fondamentale di educazione del paziente e da esercizio terapeutico.

Le modalità di applicazione e somministrazione clinica dell'esercizio terapeutico ideate sulla base del FAM sono principalmente due: **Graded Activity** e **Graded Exposure**.

La Graded activity, o graded exercise, segue i principi del condizionamento operante: le attività vengono settate su una progressione "time-contingent" quindi sull'effettiva capacità funzionale del singolo, indipendentemente dal sintomo doloroso<sup>[12]</sup>.

La Graded Exposure, esposizione graduale al movimento, invece è rivolta in maniera esclusiva a coloro che presentano le caratteristiche di Pain-related fear e Chinesiofobia. Attraverso la G-EXP, il terapeuta insieme al paziente stila una gerarchia di attività più temute anche grazie all'utilizzo spesso di immagini rappresentative e gradualmente lo espone a queste ultime partendo dalla meno paurosa gestendo le negatività e le ansie ad essa correlate e eliminando le credenze irrazionali<sup>[12]</sup>. Solo dopo aver migliorato gli

outcome per il movimento/attività più basso nella gerarchia il paziente viene esposto a quelli via via più alti.

I protocolli GEXP mirano a correggere interpretazioni errate catastrofiche delle sensazioni di dolore e a ridurre le aspettative di danno, portando a miglioramenti funzionali.

Entrambe le modalità di esercizio sono volte all'incremento dell'attività fisica del paziente rimuovendo i comportamenti di fuga e evitamento maladattivi, migliorando il coping e la self-efficacy..

#### **1.4 Obiettivi della Revisione della Letteratura**

Sebbene in letteratura ci sia sostegno a carico degli approcci sopra descritti non è realmente presente una reale stima dell'efficacia dei due, né è stata stabilita la superiorità di un tipo di strategia rispetto all'altra.

Il lavoro di tesi in oggetto, dunque, è stato sviluppato per la necessità di individuare quale delle due modalità terapeutiche sia maggiormente efficace e possa apportare beneficio nella gestione delle problematiche muscoloscheletriche in presenza di fattori psicosociali legati alla paura del movimento al fine di orientare il clinico nel loro utilizzo.

## 2 MATERIALI E METODI

### 2.1 Quesito clinico e banche dati

Questa revisione sistematica è stata condotta in linea con la Dichiarazione PRISMA. La conduzione della ricerca in letteratura si è basata sul seguente quesito clinico: “Quale strategia terapeutica risulta più efficace tra gli approcci *Graded Activity* e *Graded Exposure* nella gestione di pazienti con disordini di natura muscolo-scheletrica in presenza di fattori psicosociali?”

Le banche dati utilizzate a tal fine sono state:

- Pubmed (Medline) - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- PEDro - <http://www.pedro.org.au/>
- The Cochrane Library - <http://www.cochranelibrary.com/>
- Scopus - <http://www.scopus.com/>

Attraverso queste ultime il quesito clinico è stato indagato, individuando e utilizzando parole chiave e termini specifici, tramite la formazione del Modello PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

Tuttavia, non sono stati utilizzati tutti gli elementi che costituiscono l'acronimo. Sono state escluse “P” (population) e “O” (outcome) in quanto contribuivano alla costituzione di una stringa troppo selettiva ai fini della ricerca, rischiando di impedire il reclutamento di articoli contenenti popolazioni più eterogenee o outcome differenti da quelli inseriti.

Il modello si è caratterizzato, dunque, unicamente dei punti:

- I (intervention): *Graded Activity*
- C (comparison): *Graded Exposure* (sinonimo “*graded in vivo exposure*”)

I	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Graded Activity</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Graded Exposure</i></li> <li>▪ <i>Graded in vivo exposure</i></li> </ul>

## 2.2 Stringa di ricerca

La stringa di ricerca è stata formulata unendo la I e la C del PICO tramite l'operatore booleano "OR", in modo da non reperire esclusivamente studi che confrontassero in modo diretto le due strategie terapeutiche ma anche quelli in cui queste ultime venissero rapportate singolarmente ad altri interventi aspecifici.

---

*"Graded Activity" OR "Graded Exposure" OR "Graded in vivo exposure"*

---

Si è giunti alla costruzione della suddetta dopo aver condotto la ricerca bibliografica utilizzando altre stringhe più articolate contenenti tutti gli elementi del PICO e ricche di sinonimi che avevano però prodotto risultati esigui e insoddisfacenti ai fini del lavoro di revisione.

### 2.2.1 Stringa di ricerca su Pubmed

La stringa precedentemente descritta è stata proiettata sul database Pubmed tramite la modalità di ricerca avanzata.

Non sono stati applicati filtri sulla tipologia di articoli da reclutare, sulla lingua o sulla data di pubblicazione.



*(graded activity[Title/Abstract]) OR (graded exposure[Title/Abstract]) OR (graded in vivo exposure[Title/Abstract])*

I risultati ottenuti sono stati 382 (in data 18/10/2021).

### 2.2.2 Stringa di ricerca su PEDro

Sul portale PEDro ( Physiotherapy Evidence Database) l'indagine è stata condotta ricercando gli studi attraverso la modalità "simple research".

Le stringhe ideate sono state due, unendo anche in questo caso i termini individuati precedentemente con l'operatore booleano "OR".

Nessun filtro di ricerca è stato applicato.

- *("graded activity"OR"graded exposure")*
- *("graded activity"OR"graded in vivo exposure")*

Le stringhe hanno reclutato i medesimi articoli: risultati 72 (in data 19/10/2021).

### 2.2.3 Stringa di ricerca su The Cochrane Library

La ricerca su Cochrane Library è stata condotta attraverso il database CENTRAL (Registro Centrale Cochrane degli Studi Clinici) utilizzando all'interno della stringa le parole chiave del PICO:

- |    |  |
|----|--|
| #1 | <i>("graded activity"):ti,ab,kw</i>          |
| #2 | <i>("graded exposure"): ti,ab,kw</i>         |
| #3 | <i>("graded in vivo exposure"): ti ab kw</i> |
| #4 | <i>(#1 OR #2 OR #3)</i>                      |

In questo caso il filtro di ricerca è stato applicato alla tipologia di articoli reclutando unicamente Trials clinici.

I risultati ottenuti sono stati 267 ( in data 23/10/2021).

#### **2.2.4 Stringa di ricerca su Scopus**

Nella banca dati Scopus la stringa di ricerca è stata formulata inserendo le parole chiave già elencate unite dall'operatore booleano "OR":

I filtri di ricerca applicati sono stati: la lingua inglese, la tipologia di studio e lo status di pubblicazione.

*TITLE-ABS-KEY ( "graded activity" OR "graded exposure" OR "GRADED IN VIVO EXPOSURE" )*

I risultati prodotti sono stati 416 in data 26/10/2021.

### **2.3 Criteri di inclusione e esclusione**

#### **2.3.1 Criteri di eleggibilità**

Gli articoli sono stati scelti in base alla tipologia di studio e alla presenza degli interventi terapeutici target di questa tesi.

Gli studi selezionati sono stati unicamente Randomized Controlled Trials che valutassero gli effetti, nella riabilitazione dei disordini muscoloscheletrici, della *Graded Activity* e della *Graded Exposure*, tra loro confrontate e/o rapportate ad altre strategie terapeutiche.

Sono stati considerati solo articoli pubblicati in lingua inglese. Non è stata applicata alcuna restrizione riguardante anno di pubblicazione o specifico disordine muscoloscheletrico preso in oggetto.

### 2.3.2 Selezione degli studi

Per la selezione degli studi sono stati applicati i seguenti criteri:

<b>Criteri</b>	<b>Giustificazione</b>
Disordine di natura unicamente muscolo-scheletrica	Non sono stati selezionati nello specifico studi riferiti ad un distretto anatomico specifico per incrementare il campione di studio.
Lingua inglese	I principali articoli con validità scientifica inerenti a quest'ambito sono pubblicati in inglese.
Randomized controlled Trials	Sono esclusi gli studi clinici non randomizzati
Studi aventi come oggetto le strategie terapeutiche Graded Activity e/o Graded Exposure	In base al modello PICO, ai fini della revisione sistematica, vengono considerati solo gli articoli inerenti ai trattamenti GA e GEXP

**Tabella 1** : criteri di inclusione utilizzati nella revisione sistematica

### 2.3.3 Criteri di esclusione

I criteri per l'esclusione degli articoli dalla revisione sono stati:

- Publication Type: tutte le tipologie di studi non RCT non sono stati reclutati (clinical case, case series, systematic review)
- Articoli non in lingua inglese

- Studi su coorti di pazienti con patologie non muscolo-scheletriche (come patologie sistemiche)
- Studi nei quali non venivano utilizzati gli approcci riabilitativi Graded Activity e/o Graded Exposure come strategie per la gestione di dolore in presenza di fattori psicosociali quali ad esempio Fear Avoidance Beliefs, Kinesiofobia, Pain-related Fear, ridotta self-efficacy, catastrofizzazione, alterata illness perception.

Usfruendo del software “Mendeley” per la gestione e condivisione del materiale di ricerca, sono stati organizzati ed esaminati i risultati ottenuti dalle banche dati precedentemente menzionate:

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

### 3 RISULTATI

#### 3.1 Selezione degli studi e flowchart

Dalla ricerca nella banca dati PubMed, con la stringa sopracitata, sono emersi 382 articoli. Dalla ricerca nella banca dati PEDro sono emersi 72 articoli comprensivi di tutte le stringhe. Dalla ricerca nella banca dati Cochrane sono emersi 267 articoli. Dalla ricerca nella banca dati Scopus sono emersi 416 articoli. Usando il motore di ricerca Mendeley sono stati eliminati, innanzitutto, i duplicati: si è arrivati così ad avere 831 articoli, i quali sono stati sottoposti a screening, seguendo i criteri di inclusione ed esclusione sopra citati, secondo le seguenti modalità:

- Eliminazione di 703 articoli dopo la lettura del solo titolo;
- Dei rimanenti 101 ne è stato letto l'abstract;
- Eliminazione di 54 articoli dopo la lettura dell'abstract;
- Dei rimanenti 47 articoli ne è stato letto il full text;
- 33 articoli sono stati eliminati dopo la lettura del full text e di 1 articolo non è stato possibile reperire il full text;
- I rimanenti 13 articoli sono stati usati per la presente revisione.

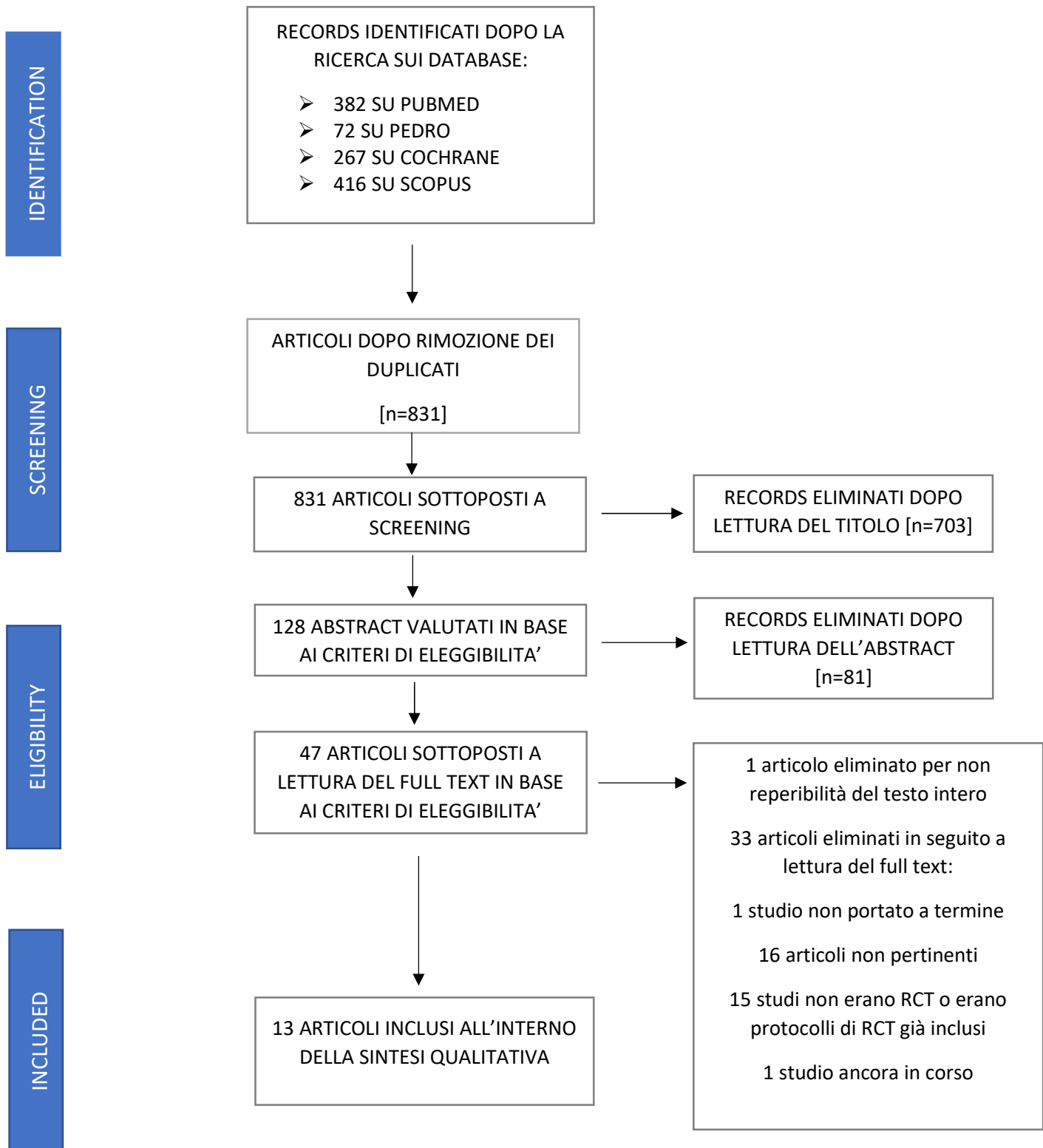
Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 13 articoli, conformi ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente citati:

1. Ariza-Mateos MJ, Cabrera-Martos I, Ortiz-Rubio A, Torres-Sánchez I, Rodríguez-Torres J, Valenza MC. *Effects of a Patient-Centered Graded Exposure Intervention Added to Manual Therapy for Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial*. Arch Phys Med Rehabil. 2019.
2. Bliokas VV, Cartmill TK, Nagy BJ. *Does systematic graded exposure in vivo enhance outcomes in multidisciplinary chronic pain management groups?* Clin J Pain. 2007.
3. Dekker C, Goossens M, Winkens B, Remerie S, Bastiaenen C, Verbunt J. *Functional Disability in Adolescents with Chronic Pain: Comparing an Interdisciplinary Exposure Program to Usual Care*. Children (Basel). 2020.

4. George SZ, Zeppieri G Jr, Cere AL, Cere MR, Borut MS, Hodges MJ, Reed DM, Valencia C, Robinson ME. *A randomized trial of behavioral physical therapy interventions for acute and sub-acute low back pain* (NCT00373867). *Pain*. 2008.
5. Leeuw M, Goossens MEJB, van Breukelen GJP, de Jong JR, Heuts PHTG, Smeets RJEM, Köke AJA, Vlaeyen JWS. *Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial*. *Pain*. 2008.
6. Linton SJ, Boersma K, Jansson M, Overmeer T, Lindblom K, Vlaeyen JW. *A randomized controlled trial of exposure in vivo for patients with spinal pain reporting fear of work-related activities*. *Eur J Pain*. 2008.
7. Magalhães MO, Comachio J, Ferreira PH, Pappas E, Marques AP. *Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial*. *Braz J Phys Ther*. 2018.
8. Pool JJ, Ostelo RW, Knol DL, Vlaeyen JW, Bouter LM, de Vet HC. *Is a behavioral graded activity program more effective than manual therapy in patients with subacute neck pain? Results of a randomized clinical trial*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010.
9. Schemer L, Schroeder A, Ørnbøl E, Glombiewski JA. *Exposure and cognitive-behavioural therapy for chronic back pain: An RCT on treatment processes*. *Eur J Pain*. 2019.
10. Thomas JS, France CR, Applegate ME, Leitkam ST, Walkowski S. *Feasibility and Safety of a Virtual Reality Dodgeball Intervention for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial*. *J Pain*. 2016.

11. Van der Roer N, van Tulder M, Barendse J, Knol D, van Mechelen W, de Vet H. *Intensive group training protocol versus guideline physiotherapy for patients with chronic low back pain: a randomised controlled trial*. Eur Spine J. 2008.
12. Vonk F, Verhagen AP, Twisk JW, Köke AJ, Luiten MW, Koes BW. *Effectiveness of a behaviour graded activity program versus conventional exercise for chronic neck pain patients*. Eur J Pain. 2009.
13. Woods MP, Asmundson GJG. *Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial*. Pain. 2008.

A seguire, come rappresentato dalla flowchart sottostante, sono esposti tutti i passaggi di screening effettuati per la selezione degli studi:







### 3.2 Panoramica degli studi inclusi

AUTORI/ ANNO DI PUBBLICAZIONE	TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Ariza-Mateos 2019 (13)	RCT	49 pazienti di sesso femminile con dolore pelvico cronico Età media: 41,9 anni	I partecipanti sono stati suddivisi in 3 gruppi: <i>-gruppo Graded exposure + terapia manuale che includevano l'educazione al dolore e esercizio incentrato sui 5 compiti più temuti dal paziente. I pazienti sono stati esposti a compiti dal meno al più pauroso. Le progressioni erano basate su cambiamenti rispetto alla paura all'interno della sessione. I pazienti hanno eseguito un'esposizione graduale per una singola sessione di 45 minuti ogni</i>	(1) Evitamento della paura (FABQ-PA) (2) Intensità del dolore (BPI) (3) Disabilità (ODI)	C'era una differenza significativa nella disabilità post-intervento e di 3 mesi, con punteggi di disabilità più bassi dopo la terapia di esposizione graduale. C'era una differenza significativa nel dolore di 3 mesi, con punteggi di dolore più bassi dopo la terapia di esposizione graduale. La Graded exposure aggiunta alla terapia manuale è nettamente superiore alla sola terapia manuale nel mantenere miglioramenti per il

			<p>settimana per 6 settimane.</p> <p>-Il gruppo TM che ha effettuato invece solo terapia manuale per 45 minuti, 2 volte a settimana e per 6 settimane.</p> <p>-gruppo di controllo</p>		<p>comportamento di evitamento della paura a lungo termine.</p>
<p>Bliokas, Vida V. 2017 (14)</p>	RCT	<p>143 pazienti, maschi e femmine, con dolore cronico (lombare, cervicale, dolore misto). Età media: 45,3 anni.</p>	<p>Il campione è stato suddiviso in 3 gruppi:</p> <p>-Wait-list control</p> <p>-Terapia di gestione del dolore cronico (PGM) che utilizza i principi della Graded activity. I partecipanti hanno individuato 4 obiettivi funzionali da raggiungere in ottica dei quali sono state gestite le sessioni di allenamento. Il piano terapeutico comprendeva sia allenamento aerobico, esercizi,</p>	<p>(1) Intensità del dolore: VAS</p> <p>(2) Chinesiofobia – Tampa scale of kinesiophobia</p> <p>(3) Indice di disabilità del dolore – PDI</p> <p>(4) Self-efficacy – PSEQ (pain self-efficacy questionnaire)</p> <p>(5) Depressione, ansia e stress - DASS</p>	<p>Non ci sono state differenze significative tra le 3 condizioni di studio sull'età media, la durata del dolore, la distribuzione del sesso, il livello di istruzione o lo stato di compensazione dei partecipanti. Inoltre, ad eccezione della paura di movimento/(ri)lesion e, non sono state riscontrate differenze significative tra le 3 condizioni su nessuna delle misure di esito all'inizio dello</p>

			<p>rilassamento e educazione. -Graded exposure + terapia di gestione del dolore cronico (GE-PGM). I componenti di questo gruppo hanno individuato una serie di attività temute che progressivamente e a partire dalla meno spaventosa sono state affrontate tramite la proposta di esercizi. Oltre a questo sono state inserite sessioni di allenamento aerobico, rilassamento e educazione come nel gruppo PGM.</p>		<p>studio. Effetti significativi del trattamento di entrambe le condizioni di trattamento (PMG o GE-PMG) rispetto a WL per l'autoefficacia del dolore e la depressione.</p>
Dekker C. 2020 (15)	RCT	124 adolescenti accompagnati dai propri genitori con dolore muscoloscheletrico cronico. Età	Gruppo di intervento: i componenti di questo gruppo sono trattati tramite Graded Exposure (	(1) Disabilità funzionale: FDI (inventario delle disabilità funzionali	Per l'esito primario, (FDI) sono state osservate differenze medie stimate di almeno 8,8 punti ( $p \leq 0,011$ ) tra il programma di

		<p>compresa tra i 12 e i 21 anni.</p>	<p>educazione e terapia di esposizione graduale) o con GEXP + allenamento fisico (idroterapia, attività aerobica). I genitori degli adolescenti appartenenti a questo gruppo vengono educati circa i meccanismi di dolore, l'intervento terapeutico. Il gruppo di controllo viene gestito invece attraverso la Graded Activity: si individuano i livelli di attività auspicati, di individua il livello basale del paziente e si determina il programma di esercizi in una</p>	<p>(2) Questionario sulla paura del dolore: FOPQ-C  (3) Nocività percepita: PHODA-young  (4) Intensità del dolore: VAS  (5) Catastrofizzazione: PCS-C  (6) Sintomi depressivi: CDI  (7) Qualità della vita dell'adolescente con dolore cronico: QLA-CP</p>	<p>esposizione graduale e quello di graded activity, a favore di GEXP. Per gli esiti secondari, sono state riscontrate differenze significative a favore del GEXP per la nocività percepita in tutti i punti temporali (<math>p \leq 0,002</math>), per la catastrofizzazione del dolore (PCS) a 2 mesi di follow-up (valore <math>p = 0,039</math>), per i sintomi depressivi a 10 mesi di follow-up (<math>p = 0,008</math>), per l'intensità del dolore a 4 e 10 mesi di follow-up (<math>p</math>-value <math>\leq 0,028</math>), per la qualità della vita Dominio del funzionamento psicologico a 2 e 10 mesi di follow-up (<math>p</math>-value <math>\leq 0,044</math>) e per il dominio Functional Status a</p>
--	--	---------------------------------------	--	--	--

			progressione time-contingent.		2 e 4 mesi di follow-up (valori $p \leq 0,016$ )
George S. 2008 (16)	RCT	108 pazienti affetti da lombalgia acuta o subacuta con irradiazione alla piega glutea/prossimalmente al ginocchio/distalment e al ginocchio (senza problematiche di origine neuropatica) Età compresa tra i 15 e i 60 anni.	I pazienti sono stati assegnati a 3 gruppi: -Fisioterapia convenzionale: esercizio terapeutico, manipolazioni e mobilizzazioni, educazione tramite opuscoli informativi -Graded Activity: i parametri di attività fisica aerobica e esercizi target sono determinati su base sintomo-contingente, nelle sessioni successive di allenamento vengono progressivamente aumentate del 10% (time-contingent) -Graded exposure:	(1) Disabilità: Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) (2) intensità del dolore: NRS (3) credenze di evitamento della paura: FABQ (4) Catastrofizzazione: PCS	Per la disabilità sono stati rilevati solo effetti principali per il tempo a 4 settimane, indicando che tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato una significativa diminuzione dei punteggi ODQ. I risultati per le valutazioni dell'intensità del dolore rispecchiavano i risultati per la disabilità. La GEXP non è più efficace della GA e della terapia convenzionale per ridurre disabilità e intensità del dolore nei pazienti con elevate fear-avoidance beliefs. A 6 mesi sia la fisioterapia convenzionale che GX [t hanno

			<p>individuare le attività più temute si programmano le sessioni di allenamento considerando per la progressione intra e inter-seduta la valutazione della paura di quel movimento.</p>		<p>mostrato diminuzioni significative della paura correlata al dolore mentre GA ha avuto una risposta al trattamento più piccola A 4 mesi, per la catastrofizzazione tutti i gruppi hanno dimostrato una riduzione del punteggio PCS. Un effetto principale del gruppo di trattamento era significativo suggerendo che il gruppo GEXP aveva punteggi PCS complessivi significativamente più alti.</p>
Leeuw M 2008 (17)	RCT	85 pazienti con low back pain cronico aspecifico e paura correlata al dolore. Età compresa tra i 18 e i 65 anni.	I pazienti vengono suddivisi in 2 gruppi, le sessioni di entrambe le categorie sono di 1h per una	(1) disabilità funzionale: Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDS) (2) la nocività percepita delle attività: serie fotografica delle attività quotidiane (PHODA-SeV)	Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra le condizioni di trattamento nella disabilità funzionale ( $p = 0,09$ ) direttamente e 6

			<p>frequenza bisettimanale: -42 pazienti sottoposti a graded activity: il trattamento inizia con una seduta di educazione circa i meccanismi di dolore e l'importanza dell'attività. Viene poi effettuata la valutazione del livello di attività basale sintomo contingente in base alla quale progressivamente in senso time-contingent verranno modificati i parametri degli esercizi.</p> <p>-43 pazienti sottoposti a graded exposure: il trattamento inizia con la creazione di</p>	<p>(3) catastrofizzazione: PCS (4) Livello di attività quotidiana: RT3 Tri-axial Research Tracker (4) intensità del dolore: McGill Pain Questionnaire</p>	<p>mesi dopo il trattamento, sebbene la differenza di gruppo abbia quasi raggiunto la significatività favorendo EXP. Per quanto riguarda gli esiti secondari, è stato riscontrato che il gruppo EXP aveva punteggi PHODA-SeV (<math>p&lt;.001</math>) e PCS (<math>p&lt;.01</math>) significativamente più bassi direttamente e 6 mesi dopo il trattamento rispetto al gruppo GA, indicando che la manipolazione della nocività percepita e la catastrofizzazione del dolore hanno avuto più successo in EXP. Non è stata rilevata alcuna differenza di gruppo per i livelli di attività quotidiana<sup>1</sup> (<math>p=.73</math>),</p>
--	--	--	--	---	---



			una gerarchia personale di attività che suscitano paura mediante l'uso della serie fotografica di attività quotidiane. In seguito vengono svolte 2 sessioni educative e successivamente le sessioni di esercizio tramite esperimenti comportamentali progressivi.		o per i livelli di intensità del dolore ( $p=.90$ ), direttamente o 6 mesi dopo il trattamento.
Linton S. 2008 (18)	RCT	46 pazienti affetti da dolore alla schiena da lungo tempo con funzionalità limitata e paura del movimento (TSK>35). Età compresa tra i 18 e i 65.	I pazienti sono assegnati in maniera randomizzata a 2 gruppi: -gruppo di intervento: trattamento con graded exposure di circa 13 sessioni in cui le prime 4 sono dedicate alla	(1) Disabilità e caratteristiche del dolore: Orebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire e Quebec Back Pain Disability Scale (2) paura relativa al dolore e al movimento: TSK- Tampa scale of kinesiophobia (3) catastrofizzazione: PCS	Il confronto tra i gruppi ha mostrato un risultato significativamente migliore per il gruppo di esposizione sulla funzione, ma non per paura o dolore e le dimensioni degli effetti erano modeste (funzione = 0,6; paura = 0,4; dolore = 0,1).

			<p>valutazione e all'educazione e la restante parte allo svolgimento delle attività quotidiane e legate al lavoro secondo i protocolli di esposizione graduale (Vlaeyen et al., 2004)</p> <p>-gruppo di controllo in lista di attesa: i soggetti appartenenti a questo gruppo sono stati in un secondo momento trattati con approccio di esposizione graduale.</p>	<p>(4) Nocività del movimento: PHODA- Photographs of Daily Living Scale</p>	<p>Quando il gruppo di controllo è passato al trattamento sono stati notati effetti significativi del trattamento per paura e funzione. Per tutti i pazienti trattati, le dimensioni dell'effetto pre e post-trattamento erano importanti (funzione = 0,7; paura = 1,1; dolore = 0,9)</p>
Magalhães M 2018 (19)	RCT	66 Pazienti con lombalgia cronica non specifica presente da almeno tre mesi, di età compresa tra 18 e 65 anni di entrambi i sessi e con un punteggio minimo di	<p>I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi:</p> <p>-gruppo di intervento tramite attività graduata (<math>n =</math></p>	<p>(1) Intensità del dolore : NRS  (2) Disabilità: Roland Morris Disability Questionnaire  (3) qualità del dolore: McGill Pain questionnaire</p>	<p>Entrambi i trattamenti hanno avuto effetti simili nel ridurre l'intensità del dolore e la disabilità. Miglioramenti simili per tutti gli esiti secondari (<math>p &lt;</math></p>

		<p>intensità del dolore 3 alla NRS.</p>	<p>33) : sessioni individuali di esercizi progressivi e sub-massimali volti a migliorare la forma fisica e stimolare i cambiamenti nel comportamento e negli atteggiamenti dei pazienti nei confronti del dolore. Le sessioni di allenamento comprendevano attività aerobica, rinforzo degli arti inferiori e del tronco prima al 50% del massimale e poi gradualmente maggiore. I pazienti hanno ricevuto inoltre opuscoli educativi</p>	<p>(4) qualità della vita : (SF-36)  (5) Kinesiofobia: TSK  (6) attività fisica quotidiana: Baecke Questionnaire of Habitual Physical Activity</p>	<p>0,001) sono stati osservati. Entrambi i gruppi hanno mostrato esiti simili per l'intensità del dolore a tre mesi  Si sono osservati miglioramenti nell'attività fisica quotidiana (differenza media = -0,5 punti; IC 95% = da -0,9 a 0,1 punti) a favore del gruppo di attività graduata dopo l'intervento. Tuttavia, non c'è differenze tra i gruppi al follow-up di 3 e 6 mesi per nessuno dei risultati</p>
--	--	---	---	--	---

			<p>-gruppo di controllo con esercizio terapeutico (<math>n = 33</math>): stretching, esercizi di rinforzo e di controllo motorio. Questi pazienti hanno ricevuto sessioni individuali due volte a settimana per sei settimane.</p>		
Pool J 2018 (20)	RCT	<p>146 pazienti con dolore al collo non specifico subacuto con possibili irradiazioni anche ad arti superiori e alla testa. età compresa tra i 18 e i 70 anni.</p>	<p>I gruppi in cui sono stati allocati i pazienti sono:          -gruppo di intervento con Graded activity (chiamata in questo caso behavioural graded activity. La terapia si basa su un tipico approccio "hands-off". Dal livello basale e lavorando verso</p>	<p>(1) Global Perceived Effect (GPE)          (2) intensità del dolore: NRS          (3) Paura del movimento: Tampa scale of kinesiophobia-TSK          (4) Coping, catastrofizzazione e controllo del dolore: elenco di coping e cognizione del dolore (PCCL)          (5) stato di salute generale: SF-36          (6) neck disability index, NDI</p>	<p>L'unico effetto complessivo statisticamente significativo è stato trovato sull'NDI a favore del trattamento BGA. Questo effetto era presente in tutti i momenti di follow-up. Per tutti gli altri risultati primari non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Considerando i</p>

			<p>obiettivi prefissati, i pazienti sono stati addestrati a seguire un programma di esercizi in graduale aumento, che consisteva in un massimo di 18 sessioni di circa 30 minuti</p> <p>-gruppo di intervento con Terapia Manuale. Vengono erogate tecniche di manipolazione e mobilizzazione specifiche; durante le sedute i pazienti ricevono inoltre consigli e esercizi</p>		<p>risultati a 13 settimane, gli effetti del trattamento BGA sono stati raggiunti prima degli effetti della MT</p>
Schmer L 2019 (21)	RCT	61 pazienti con Chronic Low back pain (presente da almeno 3 mesi) e	I pazienti suddivisi in maniera randomizzata in	(1)Disabilità: PDI e QBPDS (2) Intensità del dolore : NPRS	Entrambi i trattamenti hanno portato a cambiamenti nelle

		<p>con fear-avoidance beliefs (TSK&gt;35).</p>	<p>due gruppi sono stati trattati rispettivamente con :</p> <p>-Graded exposure. La prima sessione si è incentrata su valutazione e educazione, dopodichè è stata individuata una gerarchia di attività temute tramite il metodo "Photograph Series of Daily Activities (PHODA)" ai quali il paziente è stato poi gradualmente esposto supervisionato dal fisioterapista. Sono state offerte due forme di esposizione: Exposure-long (15 sessioni; 10 esposizioni à</p>	<p>(3) Kinesiophobia: TSK (4)attività fisica: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</p>	<p>misure di esito QBPDS e PDI e nel TSK, rilassamento, distrazione, autoefficacia, attività, confronto e divertimento ("Sessione": <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i 2 approcci.</p> <p>In particolare, i pazienti hanno riportato una riduzione della paura del movimento e miglioramenti nella loro capacità di rilassarsi, di distrarsi, di gestire il loro dolore, di affrontare i movimenti temuti, di essere attivi e divertirsi nonostante il loro dolore con entrambe le strategie terapeutiche. I</p>
--	--	--	---	--	---

			<p>50-min) e Exposure-short (10 sessioni; 5 esposizioni à 50-min)  -CBT. Durante le sessioni i pazienti di questo gruppo sono stati incoraggiati a riavvicinarsi alle attività temute e dolorose in piccoli gesti , sono stati guidati in esercizi di rilassamento per la gestione del dolore e per distogliere l'attenzione dal sintomo. Inoltre sono stati loro assegnati compiti motori da effettuare domiciliarmente .</p> <p>Le sessioni prevedevano anche momenti di discussione</p>		<p>cambiamenti nella paura del movimento, del rilassamento, della distrazione, del confronto, dell'attività e dell'autoefficacia correlata al dolore erano anche correlati alla riduzione della disabilità.</p>
--	--	--	--	--	---

			di problematiche psico-sociali.		
Thomas J 2016 (22)	RCT	52 partecipanti (48% donne) con CLBP e alta paura del movimento. Età compresa tra i 18 e i 50 anni	I partecipanti sono stati suddivisi in 2 gruppi: -gruppo di intervento (GAME group): i pazienti hanno effettuato sessioni di circa 1 h per 5 giorni consecutivi di dodgeball virtuale che richiede movimenti di raggiungimento di tutto il corpo per manipolare un avatar sullo schermo. Il compito richiesto al soggetto viene incrementato per ogni sessione di gioco in modo da esporlo gradualmente a movimenti	(1) Aspettativa dolore o danno: VAS (2) Flessione della colonna lombare: software The motion Monitor (3) Dolore: McGill Pain Questionnaire (4) Disabilità : Roland-Morris Disability Questionnaire	Non sono state riscontrate differenze di gruppo significative nella flessione lombare durante i test post-partita. Sono stati rilevati al McGill Pain Questionnaire punteggi medi più bassi del dolore nella visita di studio finale rispetto alla prima visita di studio e l'assenza di interazioni significative Time by Group indica che questi cambiamenti non differivano in funzione del gruppo. Inoltre i partecipanti non hanno riportato un cambiamento nei punteggi di disabilità fisica nel tempo in entrambi i gruppi.



			maggiori di flessione della colonna lombare. -gruppo di controllo		
Van Der Roer, N 2008 (23)	RCT	I 114 partecipanti reclutati avevano sofferto di un nuovo episodio di lombalgia non specifica della durata di oltre 12 settimane, con incapacità di riprendere le attività quotidiane nelle ultime 3 settimane. L'età media è di 42 anni.	-Gruppo di intervento: Nel protocollo di allenamento intensivo (Graded activity) di gruppo sono combinati l'esercizio terapeutico, la Back school e i principi comportamentali di condizionamento operante. I pazienti sono stati trattati durante 10 sessioni individuali lungo 20 sessioni di gruppo. -Gruppo di controllo: trattamento secondo le linee	(1) Disabilità funzionale: Roland Morris Disability Questionnaire (2) intensità del dolore: PI-NRS (3) Recupero percepito: GPE (4) assenteismo lavorativo: Short Form Health and Labour Questionnaire (HLQ) (5) kinesiofobia: TSK (6) Coping: Pain coping inventory (7) self-efficacy : Pain Self-Efficacy Questionnaire	L'analisi multilivello non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento su qualsiasi misura di esito durante l'intero periodo di follow-up, con un'eccezione: Dopo 26 settimane il gruppo di protocollo ha mostrato una maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto al gruppo guida, ma questa differenza era assente dopo 52 settimane

			guida olandesi per il LBP		
Vonk F. 2009 (24)	RCT	Sono stati reclutati 21 pazienti di età media 43 anni circa, uomini e donne con Neck Pain cronico presente da almeno 3 mesi.	I partecipanti sono stati suddivisi in 2 gruppi: -Behavioural Graded Activity: il programma di intervento prevedeva una fase "baseline" in cui si settava la baseline del livello di attività del paziente e si effettuava una sessione di educazione; una fase di trattamento in cui il livello di attività è stato progressivamente incrementato in maniera time-contingent; una fase di generalizzazione e in cui ciò che il paziente aveva imparato veniva applicato in altri contesti.	(1) global perceived effect (GPE) (2) intensità del dolore: NRS (3) Disabilità: Neck Disability Index (4) livello di attività: Multi Dimensional Pain Inventory (5) self-efficacy: Chronic Pain Self-efficacy Scale (CPSS) (5) paura del dolore: TSK (6) catastrofizzazione: Pain Catastrophizing Scale (PCS) (7) depressione: Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) (8) qualità della vita: Euroqol-5D	Sia nella BGA che nella CE alcuni pazienti hanno riportato il recupero dai questionari e dalla funzione quotidiana, ma la percentuale di pazienti guariti non ha superato il 50% durante il periodo di follow-up di 12 mesi. Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti negli esiti fisici secondari.

			-Esercizio terapeutico convenzionale: il programma riabilitativo oltre all'esercizio terapeutico prevedeva anche massoterapia, terapia manuale.		
Woods M 2008 (25)	RCT	Sono stati reclutati 44 pazienti , di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con dolore cronico lombare che avessero un punteggio pari o superiore a 38 sulla scala Tampa per la kinesiophobia (TSK).	I partecipanti sono stati suddivisi in 2 gruppi: -intervento di Graded Activity. Tutti gli esercizi e le attività svolte sono stati derivati da trattamenti fisioterapici esistenti per la lombalgia. Il programma di attività graduata di ciascun partecipante è stato individualizzato in base alle richieste di	(1)indice di disabilità del dolore (PDI) (2) ansia e depressione: HADS (3) dolore : McGill Pain Questionnaire (4) self-efficacy PSEQ (5) Fear Avoidance Belief Questionnaire (FABQ) (6) catastrofizzazione: Pain Catastrophising Scale (PCS)	I TSK è stato scelto per valutare il cambiamento clinicamente significativo in quanto forniva una misura di evitamento della paura la maggior parte dei partecipanti dei pazienti trattati con Gexp ha mostrato un cambiamento clinicamente significativo rispetto al gruppo di Graded activity o alla lista di attesa. Non c'è nessuna differenza invece tra i pazienti dei gruppi Graded

			<p>lavoro osservate e alla capacità funzionale -intervento di Graded in vivo exposure. Durante la prima sessione è stata condotta una valutazione in merito alle attività temute dal paziente che sono state ordinate gerarchicamente e con le sequenze fotografiche di gesti quotidiani (PHODA). Prima di ogni esposizione, il livello di dolore attuale e atteso del paziente e il loro livello di ansia correlato all'attività sono stati valutati su scale da 0 a 10 punti. La stessa</p>		<p>attività e nel gruppo in lista di attesa. rispetto al controllo della lista d'attesa, gli individui nella condizione GivE hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi su ogni variabile di processo (TSK: <math>p = 0.02</math>; FABQ: <math>p = 0.008</math>; PASS-20: <math>p = 0.036</math>; PCS: <math>p = 0.004</math>) Rispetto ai partecipanti all'attività graduata, gli individui nella condizione GivE hanno anche dimostrato miglioramenti significativi su ogni misura, ad eccezione del PCS (TSK: <math>p = 0.008</math>; FABQ: <math>p = 0.027</math>; PASS-20: <math>p = 0.027</math>), anche se il PCS si è avvicinato al significato (<math>p = 0.076</math>)</p>
--	--	--	---	--	---

			valutazione è stata fatta dopo ogni esposizione al movimento.		
--	--	--	---	--	--

TABELLA 1.: SINTESI DEGLI STUDI INCLUSI



### 3.3 Valutazione degli studi inclusi

La validità interna degli RCT inclusi in questa revisione è stata valutata utilizzando la scala Pedro a 11 voci

. La scala PEDro si basa sulla lista Delphi sviluppata da Verhagen (Verhagen AP et al 1998). La lista Delphi è una lista di criteri per la valutazione di studi clinici randomizzati per la conduzione di revisioni sistematiche sviluppate dal consenso di Delphi. Due elementi aggiuntivi non presenti nell'elenco Delphi sono stati inclusi nella Scala PEDro.

Gli items della scala sono:

- Specificazione dei criteri di eleggibilità dello studio
- Randomizzazione per l'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di studio
- Assegnazione in cieco dei soggetti
- gruppi simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici
- soggetti "ciechi" rispetto al trattamento
- terapisti "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato
- valutatori "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio
- risultati di almeno un obiettivo dello studio sono ottenuti in piu' dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi
- Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stato analizzato per "intenzione al trattamento"
- I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali
- lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali

i punti degli items vengono forniti solo se i criteri sono pienamente soddisfatti.

	Eligibility specified	Randomization	Allocation concealed	Groups similar at baseline	Subjects blinded	Therapist blinded	Assessors blindend	Key outcome obtained from 85%	Intention to treat	Between groups statical outcome	Point measure	FINAL SCORE
Ariza-Mateos 2019	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	8/10
Bliokas, Vida V. 2017	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	8/10
Dekker C. 2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	8/10
George S. 2008	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y	7/10
Leeuw M 2008	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	6/10
Linton S. 2008	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	4/10
Magalhães M 2018	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	7/10
Pool J 2018	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	7/10
Schemer L 2019	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	8/10



Thomas J 2016	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	8/10
Van Der Roer, N 2008	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	7/10
Vonk F. 2009	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	8/10
Woods M 2008	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	5/10

TABELLA 2. : VALUTAZIONE STUDI INCLUSI CON LA Scala PEDro,

### 3.4 Sintesi dei risultati

Gli articoli inclusi in questa revisione, tutti RCT, hanno avuto come oggetto di studio la somministrazione delle strategie terapeutiche Graded Activity e/o Graded Exposure comparate tra di loro o con altre tipologie di intervento per valutarne la loro reale efficacia nella gestione di varie problematiche muscoloscheletriche persistenti.

Nei 13 articoli sopraelencati, il target del trattamento e dunque i disturbi muscoloscheletrici di cui erano affetti i partecipanti reclutati erano prevalentemente il Low back pain aspecifico (subacuto e cronico) ma anche Neck Pain aspecifico, il Chronic Pelvic Pain e il dolore cronico adolescenziale.

Per perseguire gli obiettivi della presente tesi, in tutti gli studi analizzati i pazienti venivano valutati anche in merito ai fattori psicosociali presenti con apposite scale di valutazione: per la Kinesiofobia (TSK), le Fear-avoidance beliefs (FABQ), la catastrofizzazione (PCS), la self-efficacy (PSEQ o CPSS).

Di seguito una breve sintesi dei risultati di ciascun Trial incluso:

- (1) Ariza-Mateos 2019 : Lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare gli effetti di un trattamento con Graded Exposure aggiunto alla terapia manuale in donne con CPP e paura di movimento rispetto ad un gruppo in cui era somministrata unicamente TM e ad un gruppo di controllo, direttamente e 3 mesi dopo il trattamento.  
I risultati mostrano effetti di interazione ( $P < .05$ ) per tutti i risultati. L'esposizione graduale aggiunta alla terapia manuale sembra essere superiore alla sola terapia manuale nel mantenere miglioramenti per il comportamento di evitamento della paura a lungo termine e per il livello di attività.
- (2) Bliokas, Vida V. 2017: Lo scopo di questo studio era determinare se l'incorporazione di GEXP in un programma di trattamento multidisciplinare per la gestione del dolore cronico, sia lombare che cervicale che misto, (PMG) avrebbe portato a risultati di trattamento migliori rispetto al solito trattamento multidisciplinare. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a 3 condizioni sperimentali; PMG abituale, PMG che incorpora l'esposizione sistematica graduata e gruppo in lista di attesa.

Le analisi post trattamento di Tukey hanno indicato che i partecipanti alla condizione PMG hanno riportato un livello medio significativamente più basso di paura del movimento / (ri)lesione sul TSK rispetto a quelli nella condizione WL ( $P = 0,025$ ; differenza media =  $-5,86$ ; IC al 95%, da  $-11,13$  a  $-0,60$ ) sebbene nessuna di queste condizioni differisse significativamente dalla condizione GE-PMG su tale misura.

Non sono state riscontrate differenze significative dell'effetto del trattamento tra la condizione PMG e la condizione GE-PMG su nessuna delle misure di esito nelle analisi ANCOVA dopo il controllo delle covariate. Inoltre, non è stata trovata alcuna differenza significativa tra le condizioni PMG e GE-PMG sui mezzi dei punteggi di cambiamento per il Six-Minute Walk Test ( $t = 1,26$ ,  $P = 0,214$ , CI 95% =  $-10,99$  a  $47,94$ ).

Effetti significativi del trattamento di entrambe le condizioni di trattamento (PMG o GE-PMG) rispetto alla lista di attesa sono stati trovati su 5 delle 7 misure di esito utilizzate nello studio.

Effetti principali significativi del trattamento multidisciplinare e del trattamento di PGM+ GE sono stati riscontrati nella self-efficacy, e nella depressione, così come anche sulle misure di intensità del dolore, paura del movimento / (ri)lesione e livello di attività rispetto alla lista di attesa.

- (3) Dekker C. 2020 : Questo studio randomizzato controllato mirava a valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione ambulatoriale basato sull'esposizione graduale in vivo (G-EXP) rispetto al trattamento usuale interdisciplinare nel trattamento del dolore cronico in adolescenti.

I risultati dello studio hanno mostrato per l'esito primario, la disabilità funzionale, differenze medie stimate di almeno 8,8 punti ( $p \leq 0,011$ ) tra G-EXP e trattamento usuale, a favore della graded exposure.

Per gli esiti secondari, sono state riscontrate differenze significative a favore della G-EXP per la nocività percepita in tutti i momenti del follow-up ( $p \leq 0,002$ ), per la catastrofizzazione (PCS) a 2 mesi di follow-up (valore  $p = 0,039$ ), per i sintomi depressivi a 10 mesi di follow-up ( $p = 0,008$ ), per l'intensità del dolore a 4 e 10 mesi di follow-up ( $p\text{-value} \leq 0,028$ ), per la qualità della vita a 2 e 10 mesi di follow-up ( $p\text{-value} \leq 0,044$ ) e per la funzionalità a 2 e 4 mesi di follow-up (valori  $p \leq 0,016$ ).

(4) George S. 2008 : Questo studio clinico ha confrontato l'efficacia della fisioterapia convenzionale con la fisioterapia integrata con GA o GEXP per i pazienti con LBP acuto e subacuto nella gestione dei pazienti con paura correlata al dolore. I risultati sono stati valutati da un valutatore in cieco a 4 settimane e a 6 mesi. Gli esiti primari per questo studio erano disabilità e intensità del dolore, e gli esiti secondari erano fear-avoidance beliefs, catastrofizzazione e menomazione fisica.

Per la disabilità sono stati rilevati effetti principali a 4 settimane [ $F(1, 86) = 59,5, p < .01, \eta^2 = .41$ ] e 6 mesi [ $F(1, 66) = 71.5, p < .01, \eta^2 = .52$ ] per tutti i gruppi di trattamento che hanno mostrato una significativa diminuzione dei punteggi ODQ. I risultati per le valutazioni dell'intensità del dolore rispecchiavano i risultati per la disabilità: tutti i gruppi di trattamento hanno riportato una significativa diminuzione delle valutazioni alla NRS. È emerso inoltre che la GEXP non era più efficace di GA o del trattamento convenzionale per ridurre la disabilità e l'intensità del dolore per i pazienti con elevate convinzioni di evitamento della paura.

Per fear-avoidance beliefs, l'effetto principale è stato osservato a 4 settimane [ $F(1, 89) = 67,9, p < .01, \eta^2 = .43$ ], indicando che tutti i gruppi hanno avuto una significativa riduzione dei punteggi FABQ-PA. A 6 settimane di follow-up però si è notato un'efficacia maggiore della GEXP e del trattamento convenzionale rispetto alla GA.

(5) Leeuw M 2008: lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare l'efficacia, nonché i meccanismi di mediazione specifici, di Graded EXP rispetto a Graded Activity, in pazienti con CLBP sottoposti a trattamenti riabilitativi multidisciplinari ambulatoriali con almeno moderata paura di movimento o di (ri)lesione, direttamente e a 6 mesi di follow-up.

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i 2 gruppi nella disabilità funzionale ( $p = 0,09$ ) direttamente e 6 mesi dopo il trattamento, sebbene la differenza tra i due abbia quasi raggiunto la significatività favorendo G-EXP. Per quanto riguarda gli esiti secondari, è stato riscontrato che il gruppo G-EXP aveva punteggi PHODA-SeV ( $p < .001$ ) e PCS ( $p < .01$ ) significativamente più bassi direttamente e 6 mesi dopo il trattamento rispetto al gruppo GA, indicando che la

gestione della percezione di nocività e della catastrofizzazione hanno avuto più successo con la G-EXP. Non è stata rilevata alcuna differenza di gruppo per i livelli di attività quotidiana ( $p=.73$ ), o per i livelli di intensità del dolore ( $p=.90$ ), direttamente o 6 mesi dopo il trattamento.

- (6) Linton S. 2008 : Lo scopo di questo studio era quindi quello di condurre un RCT esaminare l'efficacia dell'esposizione graduale (Graded in vivo exposure) sulla paura e la disabilità legate al dolore per i pazienti con dolore spinale non specifico. I partecipanti sono stati randomizzati in un gruppo in cui veniva somministrata GEXP più il trattamento abituale fisioterapico o in un gruppo di controllo in lista di attesa cui era somministrato solo il trattamento usale. Dopo il periodo di attesa, il gruppo di controllo ha ricevuto anch'esso il trattamento di esposizione graduale.

L'analisi di confronto tra i gruppi ha mostrato un risultato significativamente migliore per il gruppo di esposizione sulla funzione, ma non per paura o dolore. Le dimensioni degli effetti inoltre erano modeste (funzione = 0,6; paura = 0,4; dolore = 0,1). Quando il gruppo di controllo è passato al trattamento GEXP sono stati notati effetti significativi sia per la paura e che per la funzione. Per tutti i pazienti trattati, le dimensioni dell'effetto pre e post-trattamento erano considerevoli (funzione = 0,7; paura = 1,1; dolore = 0,9).

- (7) Magalhães M 2018 : lo scopo di questo studio era quello di confrontare l'efficacia degli esercizi di attività graduata con esercizi basati sulla fisioterapia convenzionale a medio termine (tre e sei mesi dopo l'intervento) in pazienti con LBP cronico non specifico.

Entrambi i gruppi hanno mostrato esiti simili per l'intensità del dolore a 3 mesi [la differenza tra i gruppi era di -0,1 punti (IC 95% = -1,5-1,2) e a 6 mesi [ la differenza era di 0,1 punti (IC 95% = -1,1 a 1,5)]. Per la disabilità la differenza a 3 mesi era [-0,6 (IC 95% = -3,4-2,2)] e a 6 mesi [0,0 (IC 95% = -2,9-3,0)].

Abbiamo osservato miglioramenti nell'attività fisica quotidiana (differenza media = -0,5 punti; IC 95% = da -0,9 a 0,1 punti) a favore del gruppo di attività graduata dopo l'intervento. Tuttavia, non abbiamo osservato differenze tra i gruppi al follow-up di 3 e 6 mesi per nessuno dei risultati.

- (8) Pool J 2018: lo scopo dello studio è di confrontare l'efficacia di un programma di Behavioural Graded Activity con la terapia manuale in pazienti con cervicalgia non specifica subacuta (4-12 settimane). Gli esiti primari erano il Global perceived effect (GPE), l'intensità del dolore (VAS) e l'indice di disabilità del collo (NDI). I risultati secondari sono stati la Kinesiofobia (TSK), il coping e la percezione del dolore.

L'unico effetto complessivo statisticamente significativo è stato trovato sull'NDI a favore del trattamento BGA. Questo effetto era presente in tutti i momenti di follow-up. Per tutti gli altri risultati primari non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Considerando i risultati a 13 settimane, gli effetti del trattamento BGA sono stati raggiunti prima degli effetti della MT. Non si sono riscontrate inoltre differenze significative per le misure di esito secondario.

- (9) Schemer L 2019: Lo scopo di questo studio era quello di indagare i processi coinvolti nel trattamento di individui con lombalgia cronica (CLBP) in presenza di importanti fattori psicosociali come Fear-avoidance beliefs e comportamenti di evitamento. Sono state confrontate la Graded in vivo exposure (in una versione "long" e una "short"), e la terapia cognitivo-comportamentale (CBT), un trattamento multidisciplinare.

Sono state riscontrate dalle analisi di efficacia dei 2 trattamenti, cambiamenti temporali nelle misure di esito QBPDS e PDI e nella TSK, rilassamento, distrazione, autoefficacia, livello di attività, confronto e godimento ("Sessione":  $p < 0,001$ ). Non ci sono state prove di cambiamenti temporali per l'intensità del dolore, della qualità del dolore o per gli items riguardanti i pensieri positivi, accettazione, evitamento, vita quotidiana e coping ("Sessione":  $p > 0,001$ ).

Non sono state riscontrate delle differenze significative di efficacia tra i 2 trattamenti.

- (10) Thomas J 2016: in questo studio randomizzato controllato è stato sviluppato un intervento di dodgeball virtuale progettato per suscitare aumenti graduali nella flessione della colonna lombare riducendo al contempo le aspettative di paura e danno legate all'attività, coinvolgendo i partecipanti affetti

da un CLBP in presenza di importanti yellow flags, in un gioco competitivo che è sia divertente che distraente rispetto ad un gruppo di controllo

(11) Van Der Roer, N 2008: L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare gli effetti di un protocollo di allenamento intensivo di gruppo che comprendeva Graded Activity, volto a tornare alle normali attività quotidiane con la fisioterapia delle linee guida per i pazienti affetti da lombalgia cronica non specifica. Le principali misure di esito sono state la disabilità funzionale (questionario sulla disabilità di Roland Morris), l'intensità del dolore, il recupero percepito e il congedo per malattia a causa della lombalgia valutata al basale. Gli esiti secondari sono stati la kinesiofobia (TSK), il coping e la self-efficacy. Il protocollo di allenamento intensivo di gruppo tendeva ad essere più efficace nel ridurre l'intensità del dolore, il coping. Tuttavia, l'analisi multilivello non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento su qualsiasi misura di esito durante l'intero periodo di follow-up.

(12) Vonk F. 2009: questo studio valuta l'efficacia dell'attività comportamentale graduata (BGA) rispetto all'esercizio convenzionale per i pazienti con dolore cronico al collo in presenza anche di fattori psicosociali. Gli outcome sui quali è stata condotta la valutazione sono stati: l'effetto globale percepito (GPE) che è stato la misura di esito primario; l'intensità del dolore, lo stato funzionale (NDI), la self-efficacy, la catastrofizzazione (PCS), la kinesiofobia (TSK) e la depressione che invece sono stati gli outcome secondari. In entrambi i gruppi alcuni pazienti hanno riportato recupero nella funzionalità quotidiana anche se questi effetti non sono stati riscontrati per più del 50% dei pazienti nel follow-up a 12 mesi. Per gli outcome psicosociali la BGA ha mostrato miglioramenti significativamente più elevati rispetto alla terapia convenzionale per la self-efficacy, la catastrofizzazione alla fine del periodo di trattamento (9 settimane) e per la self-efficacy del dolore a 26 settimane di follow-up. Tutte le altre misure secondarie non erano significativamente diverse. Per gli outcome secondari entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti.

(13) Woods M 2008 : La presente indagine è stata progettata per confrontare la Graded exposure con la Graded Activity e un gruppo di controllo in lista d'attesa nei pazienti con lombalgia cronica utilizzando un metodo RCT. Le misure di outcome utilizzate per la valutazione pre e post-trattamento sono state: la Pain disability index (PDI), la scala per ansia e depressione (HADS), la Tampa scale of kinesiophobia (TSK), la self-efficacy, le fear-avoidance beliefs (FABQ) e la catastrofizzazione (PCS).

Dall'analisi dei risultati per il TSK e le misure di outcome psicosociali, si è riscontrata una percentuale maggiore di partecipanti che ha dimostrato un cambiamento clinicamente significativo del gruppo GEXP rispetto alla GA ( $\chi^2 (1, N = 28) = 12,25, p = 0,001, \eta^2 > .44$ ) o alla lista d'attesa ( $\chi^2 (1, N = 30) = 13,89, p = 0,001, \eta^2 > .46$ ). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra l'attività graduata e le condizioni del gruppo in lista d'attesa ( $\chi^2 (1, N=28) = .01, p > .916, \eta^2 > .001$ ).

I risultati suggeriscono, inoltre, che i miglioramenti nei punteggi per i partecipanti alla condizione GEXP sono stati mantenuti nelle quattro settimane successive al trattamento.



## 4 DISCUSSIONE

L'obiettivo della revisione condotta è stato quello di confrontare l'efficacia delle strategie di esercizio terapeutico unito ai principi di condizionamento operante, Graded Activity, e ad approcci cognitivi, Graded Exposure, nei disturbi di natura muscolo-scheletrica caratterizzati dalla presenza anche di fattori psicosociali quali Kinesiofobia, Credenze, Pain-related fear, catastrofizzazione.

I risultati della ricerca in letteratura sono stati 13 RCTs, la cui conduzione e validità è stata esaminata sottoponendo ciascuno ad uno scoring tramite la PEDro scale.

- In 5 studi su 13 l'intervento di Graded activity era direttamente messo a confronto con quello di Graded Exposure [14-15-16-17-25];
- in uno studio la Graded Activity veniva rapportata all'intervento di Terapia Manuale assieme ad esercizio terapeutico [20], in altri 2 era, invece, rapportata unicamente ad interventi di esercizio terapeutico convenzionale [19-24] ed in un solo RCT con l'efficacia del trattamento basato sulle linee guida olandesi [23];
- in 2 studi l'efficacia della Graded exposure era confrontata con un gruppo in lista di attesa [18-22];
- in un solo RCT la G-EXP era confrontata con la Terapia manuale [13];
- in un unico studio la G-EXP era a confronto con l'intervento di CBT (Cognitive-Behavioural Therapy) [21].

### 4.1 Confronto diretto tra Graded Activity e Graded Exposure

Dai risultati emersi e raggruppati, dei Trials che includevano entrambe le strategie GEXP e GA, si evince che la maggior parte di essi conclude favorendo l'utilizzo di un approccio di graduale esposizione soprattutto per la maggiore efficacia nel lungo termine su outcome quali la catastrofizzazione, la percezione di nocività, la depressione e la kinesiofobia come descritto nella sintesi degli studi al capitolo precedente. Anche se non sembrano esservi significative differenze in tutti gli outcome tra i trattamenti nel breve termine e non ve ne siano neppure nel lungo termine per ciò che concerne le credenze, la paura, i comportamenti di evitamento e la disabilità.

L'unico RCT i cui risultati non sono concordi a quelli precedentemente descritti è quello di Bliokas et al. [14] in cui GA e GEXP residuavano esiti simili senza alcuna differenza tra

i due approcci per tutti gli outcome, con efficacia maggiore rispetto ad un gruppo di controllo.

È bene sottolineare, inoltre, che tutti gli effetti prodotti dagli studi sopra menzionati sono comunque possibilmente distorti dai Bias presenti (vedi Allocation Bias e Relocation Bias) e dalla scarsa qualità metodologica della loro conduzione.

#### **4.2 Graded Exposure vs altre tipologie di approcci**

All'interno degli studi che esaminavano l'efficacia della Graded Exposure rapportata con gruppi di controllo in lista d'attesa o con terapia manuale i risultati prodotti concludevano a favore di GEXP soprattutto per gli items riguardanti la disabilità e il dolore. Dal trial di Ariza-Mateos et al. <sup>[13]</sup> inoltre si evidenzia un netto miglioramento clinicamente significativo nel comportamento di evitamento e di kinesiofobia nonché nel suo mantenimento nel tempo nel gruppo sottoposto a GEXP rispetto a quello di controllo.

Nel confronto della Graded Exposure con l'intervento di CBT, le due strategie sono invece risultate sovrapponibili con effetti simili e senza differenze clinicamente significative per tutti gli outcome psicosociali.

Anche in questo caso la qualità degli RCT non è tale da rendere accurati gli esiti ottenuti.

#### **4.3 Graded Activity vs altre tipologie di approcci**

Per quanto concerne gli RCT che si incentravano sulla valutazione dei benefici della Graded activity confrontandola con terapia manuale o esercizio, in nessuno di questi si sono riscontrate differenze statisticamente e clinicamente significative per nessun outcome nei vari momenti di follow up. Infatti sia l'intervento secondo i principi di condizionamento operante (GA) che l'esercizio terapeutico con o senza terapia manuale sortivano risultati sovrapponibili in termini di riduzione della disabilità e incremento della funzione. Per ciò che concerne i fattori psicosociali non sono stati evidenziati effetti clinicamente significativi tramite l'intervento di graded activity come dimostrato dallo studio di Pool et al. <sup>[20]</sup>.

#### **4.4 Punti di forza e limiti della review**

I punti di forza della presente revisione sistematica della letteratura sono stati l'utilizzo di un protocollo per la sua conduzione individuato nel PRISMA statement <sup>[26]</sup> che ha consentito di rendere maggiormente accurata e trasparente la metodologia di ricerca al fine di incrementarne la validità. Altro punto di forza è stata la scelta di numerose banche dati attraverso le quali ricercare gli articoli inerenti al tema trattato, in modo da poter avere la possibilità di analizzare un ampio quantitativo di studi.

Le limitazioni principali invece sono riscontrabili nella poca reperibilità nei vari database di Trials clinici che avessero come oggetto il confronto delle strategie riabilitative GA e GEXP in maniera diretta: di fatto sono stati inclusi nella review unicamente 5 studi di questo tipo. Inoltre la maggior parte degli RCT oggetto di questa tesi considerava campioni di soggetti di piccole dimensioni riducendo la capacità del trial di rilevare una differenza significativa e al contempo diminuendo la probabilità che qualsiasi risultato significativo trovato rifletta un effetto reale.

Anche la bassa qualità metodologica della loro conduzione rappresenta un limite importante in quanto i risultati riportati non sono pienamente accurati e affidabili poichè soggetti a Bias.

## 5 CONCLUSIONI

I risultati di questa revisione sistematica della letteratura indicano che ci sono moderate evidenze dell'efficacia sovrapponibile degli approcci di Graded Activity e di Graded exposure nella riduzione del dolore e miglioramento della funzione nelle problematiche muscolo-scheletriche con dolore cronico e fattori psicosociali rispetto ad altri approcci convenzionali.

Si evince che non possa essere dunque individuata una strategia, tra le due, maggiormente efficace nella gestione di questi disordini: può essere supposto, alla luce dei risultati degli studi considerati, che la GEXP possa avere migliori benefici nel lungo termine su Kinesiophobia, catastrofizzazione rispetto a GA e ad approcci convenzionali ma che si equivale a questi ultimi per la riduzione della disabilità e delle credenze.

Tuttavia le potenzialità della modalità riabilitativa di esposizione graduale non possono essere dedotte per la scarsità degli studi inerenti e la bassa qualità di quelli presenti, dunque si confida nella costruzione di futuri Trials clinici che ne sappiano analizzare al meglio i benefici.

## 6 RINGRAZIAMENTI

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. Clin Plast Surg. 2020. doi:10.1016/j.cps.2019.11.001
2. Walton DM, Elliott JM. A new clinical model for facilitating the development of pattern recognition skills in clinical pain assessment. Musculoskelet Sci Pract. 2018;36:17-24. doi:10.1016/j.msksp.2018.03.006
3. Moseley, Lorimer. (2007). Reconceptualising pain according to modern pain science. Physical Therapy Reviews. 12. 169-178. 10.1179/108331907X223010.
4. Meulders A. Fear in the context of pain: Lessons learned from 100 years of fear conditioning research. Behav Res Ther. 2020 Aug;131:103635. doi: 10.1016/j.brat.2020.103635. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32417719.
5. J.W.S. Vlaeyen. Learning to predict and control harmful events: Chronic pain and conditioning Pain, 156 (Suppl 1) (2015), pp. S86-S93
6. Vlaeyen, J.W., Crombez, G., & Linton, S.J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, 157 8, 1588-9 .
7. Porter, S. (2014). Tidy's. Manuale di fisioterapia. (G. Capra, A. Foglia, & M. Barbero, Trad.). Edi. Ermes
8. Grichnik, K. P., & Ferrante, F. M. (1991). The difference between acute and chronic pain. The Mount Sinai Journal of Medicine, New York, 58(3), 217–220
9. Apkarian, A. V. (2019). Definitions of nociception, pain, and chronic pain with implications regarding science and society. Neuroscience Letters, 702, 1–2
10. Hasenbring, M. I., & Verbunt, J. A. (2010). Fear-avoidance and endurance-related responses to pain: New models of behavior and their consequences for clinical practice. The Clinical Journal of Pain, 26(9), 747–753
11. Loeser, J. D., & Cahana, A. (2013). Pain medicine versus pain management: Ethical dilemmas created by contemporary medicine and business. The Clinical Journal of Pain, 29(4), 311–316
12. Macedo LG, Smeets JE, Maher CG, et al. Graded Activity and Graded Exposure for Persistent Nonspecific Low Back Pain: a Systematic Review. Phys Ther 2010;90:860-879
13. Ariza-Mateos, M. J., Cabrera-Martos, I., Ortiz-Rubio, A., Torres-Sánchez, I., Rodríguez-Torres, J., & Valenza, M. C. (2019). Effects of a Patient-Centered Graded

Exposure Intervention Added to Manual Therapy for Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100(1), 9–16.

14. Bliokas, V. V., Cartmill, T. K., & Nagy, B. J. (2007). Does systematic graded exposure in vivo enhance outcomes in multidisciplinary chronic pain management groups?. *The Clinical journal of pain*, 23(4), 361–374.
15. Dekker, C., Goossens, M., Winkens, B., Remerie, S., Bastiaenen, C., & Verbunt, J. (2020). Functional Disability in Adolescents with Chronic Pain: Comparing an Interdisciplinary Exposure Program to Usual Care. *Children (Basel, Switzerland)*, 7(12), 288.
16. George, S. Z., Zeppieri, G., Jr, Cere, A. L., Cere, M. R., Borut, M. S., Hodges, M. J., Reed, D. M., Valencia, C., & Robinson, M. E. (2008). A randomized trial of behavioral physical therapy interventions for acute and sub-acute low back pain (NCT00373867). *Pain*, 140(1), 145–157.
17. Leeuw, M., Goossens, M., van Breukelen, G., de Jong, J. R., Heuts, P., Smeets, R., Köke, A., & Vlaeyen, J. (2008). Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial. *Pain*, 138(1), 192–207.
18. Linton, S. J., Boersma, K., Jansson, M., Overmeer, T., Lindblom, K., & Vlaeyen, J. W. (2008). A randomized controlled trial of exposure in vivo for patients with spinal pain reporting fear of work-related activities. *European journal of pain (London, England)*, 12(6), 722–730.
19. Magalhães, M. O., Comachio, J., Ferreira, P. H., Pappas, E., & Marques, A. P. (2018). Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Brazilian journal of physical therapy*, 22(1), 82–91.
20. Pool, J. J., Ostelo, R. W., Knol, D. L., Vlaeyen, J. W., Bouter, L. M., & de Vet, H. C. (2010). Is a behavioral graded activity program more effective than manual therapy in patients with subacute neck pain? Results of a randomized clinical trial. *Spine*, 35(10), 1017–1024.
21. Schemer, L., Schroeder, A., Ørnbøl, E., & Glombiewski, J. A. (2019). Exposure and cognitive-behavioural therapy for chronic back pain: An RCT on treatment processes. *European journal of pain (London, England)*, 23(3), 526–538.

22. Thomas, J. S., France, C. R., Applegate, M. E., Leitkam, S. T., & Walkowski, S. (2016). Feasibility and Safety of a Virtual Reality Dodgeball Intervention for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *The journal of pain*, 17(12), 1302–1317.
23. Thomas, J., France, C.R., Applegate, M.E., Leitkam, S.T., & Walkowski, S. (2016). Feasibility and Safety of a Virtual Reality Dodgeball Intervention for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 17 12, 1302-1317 .
24. Vonk, F., Verhagen, A. P., Twisk, J. W., Köke, A. J., Luiten, M. W., & Koes, B. W. (2009). Effectiveness of a behaviour graded activity program versus conventional exercise for chronic neck pain patients. *European journal of pain (London, England)*, 13(5), 533–541.
25. Woods, M. P., & Asmundson, G. (2008). Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. *Pain*, 136(3), 271–280.
26. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71.