



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Psicologia  
Dottorato di ricerca in Psicologia Dinamica, Clinica e Salute  
XXXIV Ciclo

## TESI DI DOTTORATO

**Il ruolo dei fattori psicologici come predittori di esito  
del trattamento in pazienti con dolore cronico: uno  
studio longitudinale**

Dottoranda:  
Dott.ssa Roberta Lanzara

Matricola: 1313531

Tutor:  
Prof. Piero Porcelli

Co-tutor esterno:  
Prof.ssa Chiara Conti

Coordinatore:  
Prof. Carlo Lai

A.A. 2020-2021



## INDICE

<b>PREMESSA</b> .....	pag. 6
-----------------------	--------

### **CAPITOLO 1. INTRODUZIONE: IL DOLORE CRONICO**

#### **1.1 Aspetti clinici ed epidemiologici**

<i>1.1.1 Definizione</i> .....	pag. 8
<i>1.1.2 Classificazione</i> .....	pag. 9
<i>1.1.3 Epidemiologia</i> .....	pag. 12
<i>1.1.4 Interazione tra fattori biopsicosociali</i> .....	pag. 14

#### **1.2 Aspetti biologici**

<i>1.2.1 Basi genetiche</i> .....	pag. 15
<i>1.2.2 Meccanismi fisiopatologici</i> .....	pag. 17
<i>1.2.3 Meccanismi cerebrali</i> .....	pag. 18

#### **1.3 Aspetti psicologico-clinici**

<i>1.3.1 Funzionalità e qualità di vita</i> .....	pag. 23
<i>1.3.2 Fattori di tipo psicopatologico e distress</i> .....	pag. 24
<i>1.3.3 Fattori di personalità</i> .....	pag. 28
<i>1.3.3.1 Catastrofizzazione e autoefficacia del dolore</i> .....	pag. 30
<i>1.3.3.2 Alessitimia</i> .....	pag. 34

<b>1.4 Efficacia dei trattamenti e approccio terapeutico integrato</b> .....	pag. 36
--	---------

### **CAPITOLO 2. MATERIALI E METODI**

<b>2.1 Obiettivi e ipotesi</b> .....	pag. 40
--------------------------------------	---------

#### **2.2 Materiali e metodi**

<i>2.2.1 Partecipanti</i> .....	pag. 41
<i>2.2.2 Procedura</i> .....	pag. 42
<i>2.2.3 Strumenti</i> .....	pag. 43
<i>2.2.3.1 Dati sociodemografici e medici</i> .....	pag. 43
<i>2.2.3.2 Valutazione del dolore</i> .....	pag. 44
<i>2.2.3.3 Valutazione dell'outcome terapeutico</i> .....	pag. 45

2.2.3.4 Valutazione della qualità di vita.....	pag. 46
2.2.3.5 Valutazione del distress.....	pag. 48
2.2.3.6 Valutazione degli aspetti dolore-specifici.....	pag. 51
2.2.3.7 Valutazione dell'alessitimia.....	pag. 54
2.2.3.8 Valutazione delle caratteristiche di personalità.....	pag. 55

<b>2.3 Analisi statistiche.....</b>	<b>pag. 58</b>
-------------------------------------	----------------

## **CAPITOLO 3. RISULTATI**

### **3.1 Risultati**

3.1.1 Valutazioni preliminari.....	pag. 63
3.1.2 Caratteristiche del campione.....	pag. 63
3.1.3 Confronti within-group nel tempo.....	pag. 65
3.1.4 Clusterizzazione degli outcome terapeutici.....	pag. 66
3.1.5 Confronti between-group nel tempo.....	pag. 69
3.1.6 Correlazioni tra variabili psicologiche e outcome terapeutici...pag.	71
3.1.7 Predittori psicologici dell'outcome terapeutico primario.....pag.	77
3.1.8 Predittori psicologici degli outcome terapeutici secondari.....pag.	80

<b>3.2 Riassunto dei principali risultati.....</b>	<b>pag. 86</b>
--	----------------

## **CAPITOLO 4. DISCUSSIONE**

<b>4.1 Discussione.....</b>	<b>pag. 88</b>
-----------------------------	----------------

<b>4.2 Limitazioni.....</b>	<b>pag. 98</b>
-----------------------------	----------------

<b>4.3 Conclusioni.....</b>	<b>pag. 99</b>
-----------------------------	----------------

<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag. 100</b>
--------------------------	-----------------

<b>APPENDICE.....</b>	<b>pag. 142</b>
-----------------------	-----------------

Il progetto di dottorato presentato in questa tesi è il risultato dell'attività di collaborazione con il CdS in Psicologia Clinica e della Salute dell'Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti, con il Centro Hub regionale di Terapia del Dolore e con il Centro Cefalee, Fibromialgia e Dolore Muscoloscheletrico dell'Ospedale Ss. Annunziata di Chieti.

Il mio ringraziamento va prima di tutto al Prof. Piero Porcelli e alla Prof.ssa Chiara Conti, per quello che mi hanno insegnato sul piano lavorativo e sul piano umano, per avermi dato l'opportunità di fare un'esperienza di vita preziosa e senza i quali questo lavoro non sarebbe nato e non si sarebbe sviluppato. La mia speranza è che ciò che hanno seminato in me possa, nel futuro, dare dei buoni frutti.

Un ringraziamento speciale va ai Dott.ri Amedeo Costantini, Vittorio Lalli, Paolo Cannizzaro, all'Inf. Antonella Pietroluongo, alla Dott.ssa Gianpia Affaitati e alla Prof.ssa Maria Adele Giamberardino, per avermi accolto nelle loro equipe di lavoro, per la loro attiva disponibilità alla realizzazione di questo progetto e senza i quali non avrei potuto osservare tutto ciò che nella tesi riguarda la gestione clinica dei pazienti con dolore cronico.

Vorrei anche ringraziare in modo particolare le ragazze del Laboratorio di Psicologia Clinica, colleghe e amiche, per avermi accompagnata in questo percorso e averlo reso un'esperienza indimenticabile.

Un ringraziamento con tutto il mio cuore va, infine, alla mia famiglia e ad Enrico per aver sempre sostenuto le mie scelte in questi anni e per essere al mio fianco in ogni momento.

*“Quello che apprezzo di più, soprattutto per quanto riguarda i romanzi, è non riuscire a comprenderli completamente. Non nutro alcun interesse per le opere di cui mi sembra di capire tutto.”*

Murakami Haruki

## PREMESSA

Il dolore cronico è una condizione clinica complessa ad eziologia multifattoriale, con stime di prevalenza in continuo aumento (*Global Burden of Disease* [GBD], 2018) e con importanti ricadute sia sulla qualità di vita del paziente che sui costi economici a livello globale in termini di spesa sanitaria e di perdita di produttività lavorativa (*Societal Impact of Pain*, 2017; *Institute of Medicine*, 2011). Per questo, nel corso degli ultimi decenni, è cresciuta sempre di più la necessità di approfondire lo studio del dolore e delle sue componenti in un'ottica multidisciplinare. Nello specifico, il dolore cronico è concettualizzato come un fenomeno multidimensionale che coinvolge componenti sensoriali, cognitive, affettive e sociali (*International Association for the Study of Pain* [IASP], 1979). Queste diverse dimensioni del dolore sono interconnesse, interagiscono nel determinare l'esperienza del paziente e possono influenzare la sua risposta ai diversi tipi di trattamento. Pertanto, le linee guida nazionali ed internazionali per la gestione clinica del dolore evidenziano la necessità fondamentale di identificare le caratteristiche individuali dei pazienti a maggior rischio di sviluppare e mantenere il dolore cronico, per poter progettare trattamenti il più possibile personalizzati e massimizzarne l'efficacia (*National Guideline Center* [NGC] *United Kingdom*, 2021; Dowell et al., 2016; Ministero della Salute, 2010). Sebbene la relazione tra dolore cronico e numerosi fattori psicologico-clinici sia ben consolidata, la letteratura scientifica sottolinea la necessità di implementare la ricerca con modelli longitudinali che permettano di individuare quali tra questi fattori siano in grado di predire la risposta dei pazienti al trattamento (Edwards et al., 2018).

Nel corso di questo elaborato, viene posta specifica attenzione al dolore cronico in relazione ai suoi correlati psicologico-clinici come caratteristiche che contribuiscono a differenziare la risposta dei pazienti al trattamento antalgico.

Il primo capitolo offre una panoramica introduttiva sul dolore a livello di definizione, classificazione e inquadramento psico-fisiologico con un focus specifico su alcuni dei fattori psicologici di rischio, di stato e di tratto, maggiormente associati al dolore cronico. Nei successivi due capitoli, viene presentato il progetto di ricerca frutto dell'attività che

ho svolto dal 2018 al 2020 presso due ambulatori specializzati nel trattamento del dolore cronico afferenti all'ASL 2 della Regione Abruzzo. Lo studio, progettato con un disegno di ricerca longitudinale, ha previsto la valutazione pre- e post-trattamento delle componenti di intensità e interferenza del dolore e delle dimensioni psicologico-cliniche di qualità di vita fisica e mentale, distress psicologico (sintomi di ansia e depressione e sintomi somatici), autoefficacia, catastrofizzazione, alessitimia e altre caratteristiche di personalità o problemi comportamentali ed emotivi (ad esempio, ideazione suicidaria). L'obiettivo del progetto è stato pertanto quello di valutare se e quanto queste variabili fossero in grado di predire la risposta al trattamento, differenziando i pazienti che hanno ottenuto maggior beneficio da quelli che hanno ottenuto poco o nessun beneficio.

## CAPITOLO 1.

### INTRODUZIONE: IL DOLORE CRONICO

#### 1.1 Aspetti clinici ed epidemiologici

##### *1.1.1 Definizione*

Il dolore svolge una funzione difensiva estremamente importante per il nostro organismo, per questo è stato considerato dalla Joint Commission (1999) come il quinto segno vitale dopo la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la temperatura corporea. La sua funzione biologica è quella di segnalare danni o disfunzioni per proteggere l'organismo e promuovere l'omeostasi fisiologica. Spesso, rappresenta la prima e più importante manifestazione di malattia e può variare ampiamente per intensità, qualità, durata e meccanismi fisiopatologici. Per questo, definire il concetto di dolore in modo univoco e sintetico è difficile (Raja et al., 2020). Un importante passo avanti nella caratterizzazione scientifica del dolore è stato compiuto con la definizione del fenomeno da parte di Sherrington (1947) come "l'aggiunta psichica di un riflesso imperativo e protettivo" e la descrizione dei suoi aspetti neurofisiologici. Tuttavia, è solo nel 1979 che viene sviluppata una definizione di dolore ampiamente accettata e usata a livello internazionale, che è rimasta immodificata fino al 2020: quella dell'*International Association for the Study of Pain (IASP)*, che ha descritto il dolore come "una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale, che può essere associata o meno ad un danno tessutale presente o potenziale" (IASP, 1979; Raja et al., 2020). La stessa definizione di dolore fa intrinsecamente riferimento ad un fenomeno complesso, composto dall'insieme di una dimensione sensoriale e percettiva (la nocicezione, ovvero il processo neurobiologico di invio e ricezione di segnali degli stimoli dolorosi) e di una dimensione reattiva ed esperienziale (lo stato psichico collegato alla percezione di dolore che costituisce il vissuto interno e personale del dolore). Nell'uomo il dolore è riconosciuto come un'esperienza multifattoriale fatta di un'interazione dinamica di componenti sensoriali, affettive, cognitive e socioculturali, in cui i fattori biopsicosociali interagiscono tra loro nel definirne l'espressione clinica.



Il dolore è una delle cause più frequenti che spinge il paziente a chiedere aiuto medico (Mäntyselkä et al., 2001): spesso è il campanello d'allarme fisiologico di una patologia che il medico riesce a diagnosticare e trattare, altre volte è il dolore stesso ad essere la patologia (Raffaelli & Arnaudo, 2017). Esso può manifestarsi *prima* che si verifichi il danno tissutale (come sintomo che segnala un danno potenziale), *dopo* che si è verificato il danno (come sintomo che segnala un danno attuale), *in assenza* di danno (come patologia, ad esempio di tipo neuropatico per una lesione al sistema nervoso centrale, SNC), oppure può continuare *dopo* la guarigione del danno (come patologia cronica o da sensibilizzazione centrale).

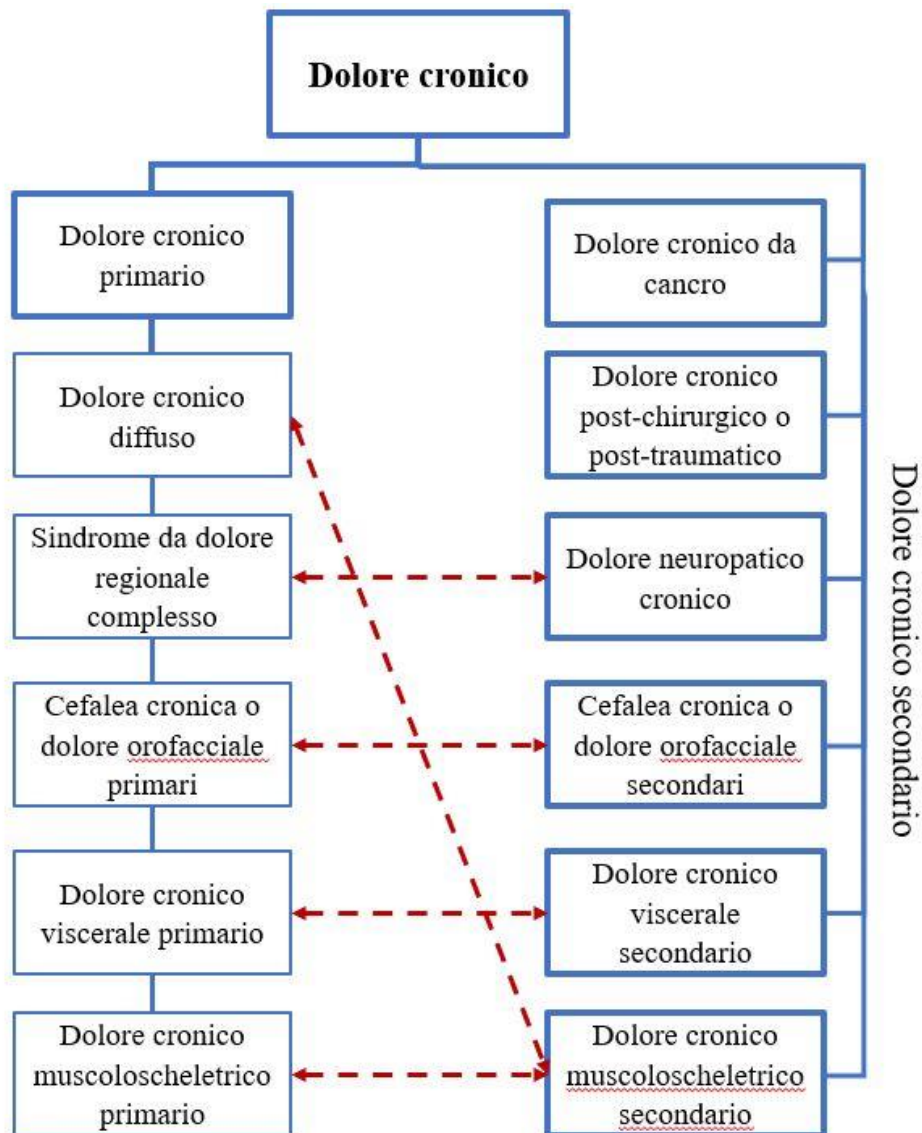
Come affermava John J. Bonica, padre fondatore della medicina del dolore, il dolore “nelle sue fasi tardive, quando diventa intrattabile, non serve più a uno scopo utile e diventa, attraverso i suoi effetti mentali e fisici, una forza distruttiva” (Bonica, 1953). Il dolore patologico, o cronico, è stato inizialmente definito come un dolore che persiste oltre il normale tempo di guarigione e che quindi perde la sua funzione difensiva di allarme fisiologico (Bonica, 1953). Tuttavia, il concetto di persistenza oltre il tempo previsto per la guarigione è applicabile solo ad alcuni tipi di dolore (ad esempio il dolore cronico post-operatorio), così come quello di mancanza di funzione di allerta è applicabile ad esempio all'emicrania, ma non ad altri i tipi di dolore (ad esempio, il dolore muscoloscheletrico o neuropatico). Questi concetti sono quindi difficili da applicare a tutte le condizioni (Treede et al., 2015). Pertanto, la IASP ha sviluppato una definizione di dolore cronico basata su un criterio esclusivamente temporale, la cui diagnosi fa riferimento ad un dolore che persiste o si ripresenta per più di 3 mesi (Merskey et al., 1994).

### *1.1.2 Classificazione*

Classificare il dolore cronico è una sfida complessa, perché le sue manifestazioni cliniche possono essere molto diverse e spesso sono una combinazione di diverse condizioni in cui sono coinvolti differenti tipi di tessuto e siti di lesione (Apkarian et al., 2009). Proprio a causa di questa complessità, solo da pochi decenni il dolore cronico è stato riconosciuto come una malattia con una specifica nosologia.

Una classificazione sistematica delle condizioni di dolore cronico è stata sviluppata da una *task force* della IASP (Treede et al., 2015; Treede et al., 2019) con lo scopo di distinguere le sindromi da dolore cronico primario e secondario, integrare le diverse diagnosi di dolore esistenti e fornire definizioni e caratteristiche diagnostiche precise tenendo conto delle diverse componenti del dolore, incluse la sua gravità, decorso temporale, implicazioni psicologiche e sociali. Questa classificazione diagnostica è stata inclusa nell'ultima edizione dell'*International Classification of Diseases (ICD-11; World Health Organization [WHO], 2019)*, in cui per la prima volta la definizione di dolore cronico è stata inserita nelle entità diagnostiche di base, con un suo specifico codice. Nell'ICD-11 il dolore cronico è concepito come una macrocategoria diagnostica che comprende le sette condizioni di dolore cronico più comuni e clinicamente rilevanti (vedi **Figura 1.1**): (1) dolore cronico primario, ovvero il dolore cronico in una o più regioni anatomiche tipicamente caratterizzato da un significativo disagio emotivo o disabilità funzionale (ad es., lombalgia, dolore muscoloscheletrico primario, emicrania cronica primaria o disturbo temporo-mandibolare, dolore cronico diffuso come fibromialgia, dolore viscerale primario cronico come la sindrome dell'intestino irritabile); (2) dolore cronico correlato al cancro, ovvero il dolore causato dal cancro, dalle metastasi o dal suo trattamento; (3) dolore cronico post-chirurgico o post-traumatico, ovvero il dolore che si sviluppa o aumenta di intensità dopo un intervento chirurgico o una lesione tissutale (che coinvolge qualsiasi trauma, comprese le ustioni) e persiste oltre il normale processo di guarigione; (4) dolore cronico di tipo neuropatico, ovvero il dolore cronico causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale (ad esempio, iperalgesia o allodinia); (5) cefalea secondaria cronica o dolore orofacciale, ovvero i disturbi della cefalea e del dolore orofacciale (dolore legato a tessuti molli e duri della testa, del viso, del collo e del cavo orale) che hanno cause sottostanti; (6) dolore viscerale secondario cronico, ovvero un dolore persistente o ricorrente che è specifico e origina dagli organi interni della regione testa/collo e delle cavità toracica, addominale e pelvica; (7) dolore muscoloscheletrico secondario cronico, ovvero il dolore nocicettivo cronico (derivante da ossa, articolazioni, muscoli, colonna vertebrale, tendinei o tessuti molli correlati), con eziologia locale e sistemica o legata a lesioni somatiche profonde (WHO, 2019).

**Figura 1.1.** Struttura della classificazione IASP del dolore cronico inclusa nell'ICD-11 (adattato da Treede et al., 2019, p. 21).



La **Figura 1.1** mostra che nelle condizioni di dolore cronico primario (a sinistra) il dolore può essere concepito come una malattia, mentre nelle condizioni di dolore cronico secondario (a destra) il dolore si manifesta inizialmente come sintomo di un'altra malattia (ad esempio, il cancro, la neuropatia diabetica, i disturbi infiammatori gastrointestinali, l'artrite reumatoide, le carie dentali, un infortunio); e che la diagnosi differenziale tra le condizioni di dolore primario e secondario può talvolta essere difficile e c'è spesso una sovrapposizione tra diverse condizioni (freccie rosse).

### 1.1.3 Epidemiologia

Il dolore cronico e molte malattie associate ad esso non sono immediatamente pericolose per la vita e hanno tassi di mortalità più bassi rispetto ad altre patologie (Goldberg & McGee, 2011), spesso i pazienti continuano a vivere la propria vita e convivere con il dolore per molti anni. Allo stesso tempo, la multifattorialità e la variabilità interindividuale di queste condizioni complicano lo sviluppo di soluzioni terapeutiche efficaci. Perciò, il dolore cronico è estremamente diffuso sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo ed è una delle principali fonti di sofferenza umana e disabilità. Uno studio del *Global Burden of Disease* (GBD, 2018) ha valutato il numero di anni vissuti con disabilità (*years lived with disability*, YLD) per un'ampia gamma di patologie in 195 Paesi, evidenziando che la principale causa di YLD al mondo è la lombalgia cronica, seguita dalle cefalee croniche e dal disturbo depressivo maggiore; altre cause frequenti di YLD includevano dolore cronico al collo, osteoartrite e altri disturbi muscoloscheletrici.

Si stima che in Europa circa il 19% della popolazione adulta soffra di dolore cronico, con circa 200 milioni di persone che soffrono di disturbi muscoloscheletrici, 153 milioni di persone che soffrono di cefalee croniche e 100 milioni di persone che soffrono di altre forme di dolore cronico (Sà et al., 2019; Leadley et al., 2012; Breivik et al., 2013; Breivik et al., 2006), con costi sanitari diretti e indiretti stimati di circa 440 miliardi di euro all'anno (*Societal Impact of Pain*, 2017). Negli Stati Uniti, invece, si stima che 100 milioni di persone soffrano di dolore cronico (Sà et al., 2019) con un costo di circa 560-635 miliardi di dollari all'anno sia in termini di costi per il trattamento che di perdita di produttività lavorativa (*Institute of Medicine*, 2011).

Generalmente, la prevalenza del dolore cronico sembra essere maggiore nella popolazione più anziana rispetto a quella più giovane, e tra le donne rispetto agli uomini (Fillingim, 2018; Mills et al., 2019).

La relazione tra età e dolore cronico è, in realtà, complessa e varia a seconda delle specifiche condizioni di dolore (Makris et al., 2014; Briggs et al., 2016; Fillingim & Turk, 2016). Ad esempio, la prevalenza del dolore articolare e del dolore neuropatico tende ad aumentare in modo costante con l'età; la prevalenza del dolore cronico generale invece tende aumentare fino alla mezza età, momento in cui si stabilizza. Al contrario, condizioni

di dolore come cefalee croniche, lombalgia e disturbi temporomandibolari mostrano la prevalenza più alta tra i trenta e i cinquant'anni, dopodiché la loro frequenza tende a diminuire. Molti studi hanno indagato i cambiamenti legati all'età nella risposta al dolore indotto sperimentalmente (ad es., Naugle et al., 2016; Riley et al., 2010; Lautenbacher et al., 2005; Edwards et al., 2001). Nell'insieme, la letteratura ha suggerito che gli anziani mostrano una minore sensibilità al dolore breve ed acuto (ad esempio, hanno una maggiore soglia del dolore indotto dal calore); tuttavia, la sensibilità a stimoli dolorosi sostenuti nel tempo che colpiscono i tessuti più profondi aumenta con l'età. È stato ipotizzato che una varietà di fattori contribuiscano ai cambiamenti nell'elaborazione del dolore legati all'età. In primo luogo, la prevalenza di molte malattie legate al dolore aumenta con l'età (ad esempio il diabete, l'osteoartrite, molte forme di cancro, o le malattie neurologiche), il che può contribuire ad aumentare la percentuale di dolore tra gli anziani. Inoltre, molti dei cambiamenti biologici che sono alla base dell'invecchiamento possono contribuire anche all'aumento del dolore clinico e all'alterazione dei sistemi modulatori del dolore (ad esempio l'infiammazione sistemica, lo stress ossidativo, le alterazioni della funzione autonoma e i cambiamenti nella struttura e nel funzionamento neuronale) (Fillingim, 2018). Inoltre, anche i cambiamenti psicosociali che si verificano con l'età potrebbero avere un impatto sul dolore. Fattori come la riduzione delle capacità cognitive, della qualità del sonno e del supporto sociale sono comuni negli anziani e sono associati anche ad un aumento del dolore (Racine et al., 2012). Infine, un altro fattore di rischio che sembra contribuire all'aumento del dolore nella popolazione anziana è il sottotrattamento del dolore, comune negli anziani (Markis et al., 2014; Platts-Mills et al., 2012).

Le differenze di genere sono state osservate sia nella prevalenza del dolore cronico in generale che nella prevalenza di specifiche condizioni, come cefalea cronica, lombalgia, fibromialgia, disturbi temporomandibolari (Mogil, 2012; Fillingim et al., 2009). Diverse revisioni sistematiche hanno esplorato queste differenze nella risposta al dolore indotto sperimentalmente (Hashmi & Davis, 2014; Mogil, 2012; Racine et al., 2012; Fillingim et al., 2009), evidenziando che le donne mostrano una maggiore sensibilità al dolore (soglia del dolore più bassa, minore tolleranza al dolore e sopravvalutazione degli stimoli dolorosi soprasoglia), una maggiore sommatoria temporale degli input nocicettivi (ovvero, una maggiore sensibilità a stimoli dolorosi ripetuti) e una minore modulazione

del dolore (ovvero, una minore capacità di inibire stimoli nocicettivi) (Popescu et al., 2010). Una possibile spiegazione di queste differenze è che siano dovute a differenti meccanismi nel funzionamento dei sistemi di elaborazione del dolore (come differenze nel funzionamento ormonale e degli oppioidi endogeni), nonché a differenze legate a fattori sociali (come il ruolo sociale) e a fattori di tipo cognitivo ed emotivo (ad esempio, maggiore disponibilità a comunicare le emozioni) (Mogil, 2012; Fillingam et al., 2009).

I fattori sociodemografici non influenzano direttamente il dolore, tuttavia, rappresentano preziosi fattori di differenza individuale che riflettono l'interconnessione in ottica biopsicosociale dei meccanismi sottostanti al dolore cronico, la cui comprensione può aiutare a chiarire meglio la fisiopatologia del dolore.

#### *1.1.4 Interazione tra fattori biopsicosociali*

L'esperienza del dolore è caratterizzata da un'enorme variabilità interindividuale. Il dolore cronico può essere considerato come un mosaico di fattori che è unico per ciascun individuo in uno specifico momento. Per questo, il modello biopsicosociale fornisce un quadro ideale per concettualizzare le differenze individuali nel dolore cronico ed è ad oggi considerato la prospettiva di ricerca più euristica per comprendere e trattare il dolore (Meints & Edwards, 2018). Questo approccio postula che l'esperienza del dolore sia influenzata da interazioni dinamiche tra molteplici fattori biologici, psicologici e sociali (Gatchel et al., 2007). Ad esempio, anche quando c'è un evento scatenante specifico nell'origine del dolore cronico (come una lesione), rimangono una serie di fattori che ne influenzano la durata, l'intensità e gli effetti (fisici, psicologici, sociali ed emotivi) (Mills et al., 2019). Il modello biopsicosociale non si limita a proporre che le componenti biologiche, psicologiche e sociali esercitino importanti influenze sul dolore; il suo aspetto più importante è il concetto che questi diversi insiemi di fattori interagiscono per creare l'esperienza del dolore. L'attività biologica nocicettiva contribuisce a dare input al dolore insieme a fattori psicosociali e socioeconomici come funzionamento emotivo, cognizione e attenzione, disabilità funzionale e soggettiva e problemi legati ai sistemi di cura (Gatchel et al., 2014). Anche i processi biologici che contribuiscono al dolore hanno radici nei processi psicosociali. Le emozioni sono la reazione più immediata alla nocicezione, mentre le cognizioni attribuiscono significato all'esperienza emotiva del

dolore e possono innescare ulteriori reazioni emotive e comportamentali che amplificano l'esperienza del dolore e perpetuano un circolo vizioso di nocicezione, dolore, ansia e disabilità. Inoltre, è più probabile che questo processo si verifichi quando il dolore cronico diventa "identitario" per la persona che ne soffre, ovvero quando la persona adotta un "ruolo di malato" per cui tende a concentrarsi sempre di più sul proprio dolore e sulla relativa disabilità mentre rinuncia o delega le responsabilità sociali e occupazionali agli altri (Wright & Gatchel, 2002). Queste complesse interazioni tra molteplici fattori biopsicosociali si traducono in un mosaico unico composto da fattori di differenza individuale che contribuiscono al dolore in ogni individuo. Considerare questo mosaico è fondamentale per sviluppare specifici approcci di prevenzione e trattamento, che tengano conto sia dei fattori predisponenti che dell'impatto del dolore sul paziente (Kamper et al., 2015).

Nel corso dei prossimi paragrafi viene offerta una panoramica introduttiva in particolare degli aspetti biologici e psicologici che contribuiscono a strutturare l'esperienza del dolore cronico.

## **1.2 Aspetti biologici**

### *1.2.2 Basi genetiche*

Negli ultimi 20 anni, c'è stata una crescente attenzione empirica nell'individuare il contributo dei fattori genetici implicati nel dolore (Diatchenko et al., 2013; Mogil et al., 2012; Fillingim et al., 2008; Diatchenko et al., 2007). Le associazioni tra genetica e dolore cronico rappresentano importanti variabili di differenza individuale e possono aiutare a chiarire specifici meccanismi biologici che contribuiscono alle risposte al dolore.

Il gene più comunemente studiato nella letteratura sul dolore cronico è stato il gene che codifica la catecol-O-metiltransferasi (COMT), uno degli enzimi che metabolizza le catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina, ovvero gli ormoni generalmente prodotti dal surrene in condizione di stress) (Diatchenko et al., 2013; Mogil et al., 2012; Fillingim et al., 2008; Diatchenko et al., 2007). Già nel 1976 Marbach e Levitt rilevarono un incremento dei livelli di catecolamine nei pazienti con dolore miofaciale cronico e osservarono che questi pazienti presentavano una riduzione dell'attività del gene COMT

(Marbach & Levitt, 1976). Successivamente, è stato dimostrato che il gene COMT è associato ai recettori  $\mu$ -oppioidi legati al dolore (Zubieta et al., 2003) e che tre aplotipi (ovvero, la combinazione di varianti alleliche lungo un cromosoma o segmento cromosomico) del gene COMT sono correlati alla sensibilità al dolore generale (Diatchenko et al., 2005). Questo suggerisce che quando è presente un polimorfismo del gene COMT aumentano le catecolamine in circolo e aumenta la sensibilità al dolore; il gene COMT è quindi un modulatore dei pathway adrenergici e dopaminergici coinvolti nella trasmissione del dolore. Inoltre, è stato dimostrato che il polimorfismo a singolo nucleotide (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) A118G del gene OPRM1 (*opioid receptor  $\mu$ -1*) è correlato a differenti risposte al dolore indotto sperimentalmente (es., Matic et al., 2016; Lötsch et al., 2006).

È importante sottolineare che le associazioni genetiche con il dolore possono variare in base a diversi fattori, come il sesso e il gruppo etnico. Ad esempio, è stato scoperto che il gene COMT interagisce con il genere nel predire i fenotipi del dolore. Belfer et al. (2013) hanno riportato che un aplotipo codificante per una bassa attività del gene COMT prediceva un aumento del dolore indotto dalla capsaicina tra le donne ma non tra gli uomini. Allo stesso modo, le associazioni tra il SNP A118G del gene OPRM1 e il dolore possono variare tra diversi gruppi etnici. Ad esempio, Hastie et al. (2012) hanno rilevato che una minor frequenza allelica di questo polimorfismo tra i bianchi non ispanici era associata ad una minore sensibilità al dolore indotto sperimentalmente, mentre, tra i bianchi ispanici questa associazione era completamente inversa. Questo suggerisce che l'interazione tra fattori individuali e pathway biologici influenzati dai geni possono contribuire a determinare la risposta al dolore con una certa quota di variabilità.

Anche i fattori psicologici possono contribuire alle differenze individuali di tipo genetico nel determinare le risposte al dolore. Ad esempio, George et al. (2008) hanno evidenziato che il gene COMT interagiva con la catastrofizzazione del dolore (vedi paragrafo sugli Aspetti psicologico-clinici) nel predire l'intensità del dolore in pazienti con dolore cronico alla spalla. In particolare, i risultati hanno mostrato che il sottogruppo di pazienti con alti livelli sia di catastrofizzazione che di dolore aveva un aplotipo COMT altamente sensibile al dolore e riportava un dolore maggiore rispetto a quelli che non presentavano questi fattori di rischio. Gli stessi autori hanno successivamente replicato ed esteso questi risultati, evidenziando che questa interazione era la stessa sia in pazienti con dolore



cronico alla spalla che in pazienti con dolore alla spalla indotto sperimentalmente (George et al., 2015; George et al., 2014). Altri autori hanno invece osservato che un aumento dei livelli di stress prediceva l'insorgenza di dolore temporomandibolare solo tra i soggetti con un aplotipo associato ad una bassa attività del gene COMT (Slade et al., 2015). Pertanto, l'aumento dello stress aumentava il rischio di sviluppare dolore solo tra gli individui con un profilo genetico che li rendeva più sensibili agli effetti delle catecolamine. Questo suggerisce che la combinazione di fattori di rischio genetici e psicologici è associata a un aumento sostanziale della probabilità di sviluppare dolore e di sperimentare un dolore di intensità e durata maggiori.

### *1.2.1 Meccanismi fisiopatologici*

Uno dei punti essenziali per la comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici del dolore è l'inquadramento della sede da cui prende origine il dolore. Innanzitutto, è possibile percepire il dolore perché esiste un sistema anatomo-funzionale complesso deputato all'analisi degli stimoli potenzialmente dolorosi, provenienti dall'interno o dall'esterno del corpo, capace di integrarli in un'elaborazione multidimensionale che ne permette l'espressione. Il dolore deriva dal funzionamento di questo sistema e può essere il risultato: (1) di danni potenziali o in atto che eccitano i recettori del dolore, in questo caso si parla di *dolore nocicettivo*, oppure (2) di segnali abnormi generati direttamente all'interno del sistema nervoso centrale o periferico, in questi casi si parla di *dolore neuropatico* (Palaghki et al., 2018).

Il dolore nocicettivo (dal latino “nocere”: “nuocere”) può essere innescato da eventi che accadono nella pelle, nei muscoli, nelle ossa o nei tessuti profondi come le viscere e può essere attivato da una grande varietà di stimoli (ad esempio, meccanici, termici, chimici, etc.). Gli stimoli nocicettivi hanno in comune il fatto di minacciare l'integrità del corpo e di attivare i “nocicettori”, ovvero un insieme di organi sensoriali che informano il sistema nervoso. Quando questi stimoli innescano una percezione di dolore (quando raggiungono la corteccia e divengono coscienti), sono definiti algogeni; quando sono nocivi, producono la liberazione di mediatori algogeni infiammatori (come, istamina, bradichinina, serotonina, prostaglandina e neuropeptidi) da parte dei tessuti stessi, dei

vasi e dei terminali nervosi. Il dolore nocicettivo diventa disfunzionale quando si manifesta in assenza di stimoli nocivi, danni o infiammazione nel sistema nervoso identificabili e sembra essere il risultato di un'amplificazione autonoma dei segnali nocicettivi nel SNC (squilibrio fra l'attività dei circuiti centrali di eccitazione e di inibizione e alterazione della processazione degli stimoli sensoriali) (Palaghki et al., 2018; Lungoboni & Zamboni, 2015).

Il dolore neuropatico è, invece, il risultato di un malfunzionamento delle terminazioni o delle fibre nervose. È innescato da una lesione al sistema nervoso, che genera segnali abnormi lungo le vie periferiche o centrali che trasmettono il dolore oppure è il risultato di un'iperattivazione dei neuroni centrali causata da un eccesso di segnali dalla periferia o da una deafferentazione che segue il processo di degenerazione dei neuroni sensitivi periferici. Il danno iniziale, derivato dalla malattia o dalla lesione primaria, danno l'avvio ad una cascata di modificazioni che determinano e sostengono il dolore neuropatico. Una volta che il dolore neuropatico si è instaurato, l'ipersensibilizzazione tende a mantenersi per periodi prolungati, anche quando la causa iniziale è venuta meno (Palaghki et al., 2018; Lungoboni & Zamboni, 2015; Cohen & Mao, 2014).

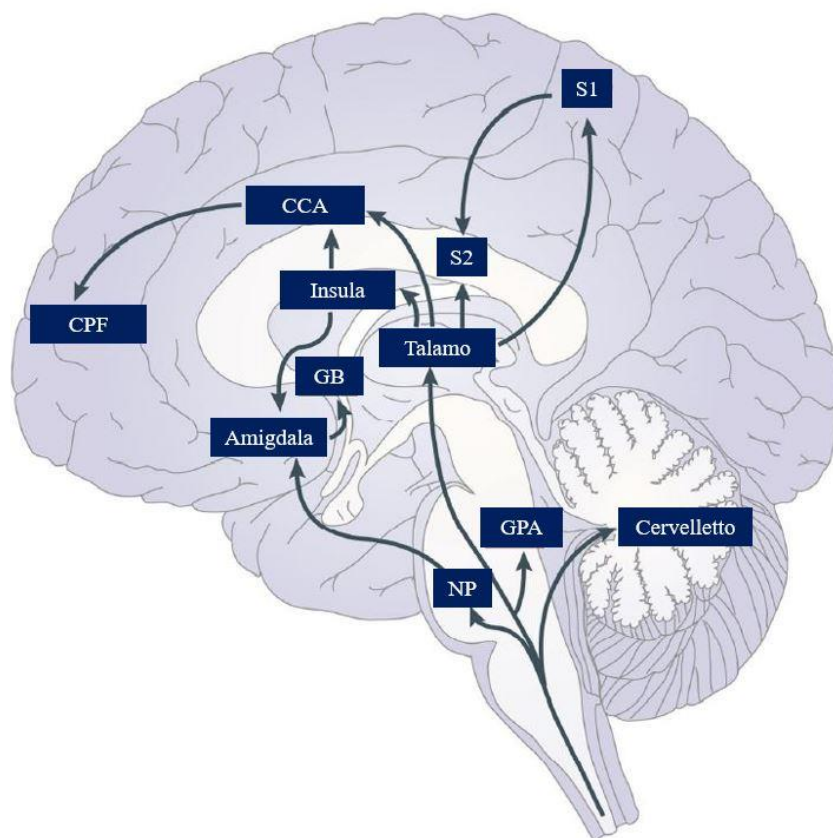
Sebbene il dolore nocicettivo di tipo infiammatorio o disfunzionale e il dolore neuropatico siano forme distinte di dolore cronico, queste condividono alcuni dei meccanismi fisiopatologici di base (Lungoboni & Zamboni, 2015): (1) produzione di mediatori immunologici; (2) sensitizzazione periferica (sensibilizzazione delle fibre afferenti e riduzione dell'attivazione delle soglie di attivazione dei nocicettori); (3) sensitizzazione centrale (aumento della reattività dei neuroni nocicettivi); (4) trasduzione ectopica (generazione di scariche ectopiche); (5) mediazione delle fibre A-β (le fibre A-β, che normalmente non conducono segnali dolorosi, provocano iperalgesia).

### *1.2.3 Meccanismi cerebrali*

I network cerebrali coinvolti nell'elaborazione del dolore sono numerosi. Studi di *neuroimaging* nell'uomo hanno evidenziato diversi circuiti corticali e sottocorticali attivati dal dolore, che comprendono le regioni sensoriali, limbiche e associative (Bushnell et al., 2013). Nell'uomo, le aree cerebrali più comunemente attivate dagli

stimoli nocicettivi sono la corteccia somatosensoriale primaria (S1), la corteccia somatosensoriale secondaria (S2), la corteccia cingolata anteriore (CCA), l'insula, la corteccia prefrontale (CPF), il talamo e il cervelletto (Apkarian et al., 2005) (vedi **Figura 1.2**). L'attivazione neurale di queste aree è stata dimostrata in diversi studi anatomici ed elettrofisiologici, che hanno messo in luce una possibile attività connettiva di tipo nocicettivo afferente a queste regioni (Apkarian et al., 2005). Inoltre, è stato evidenziato che anche altre aree cerebrali come il nucleo accumbens, l'amigdala e la sostanza grigia periacqueduttale ricevono input nocicettivi (Chen et al., 2021).

**Figura 1.2.** L'informazione nocicettiva afferente arriva al cervello dal midollo spinale e, attraverso le vie spinali afferenti, dal talamo è proiettata all'insula, alla corteccia cingolata anteriore e alle cortecce somatosensoriali, mentre l'informazione dall'amigdala è proiettata ai gangli della base (*tratto da* Bushnell et al., 2013, p. 24).



Note: CCA = corteccia cingolata anteriore; CPF = corteccia prefrontale; GB = gangli della base; GPA = giro periacqueduttale; NP = nucleo parabrachiale; S1 = corteccia somatosensoriale primaria; S2 = corteccia somatosensoriale secondaria.

Questi network cerebrali hanno un ruolo importante nel determinare l'esperienza di dolore. Come abbiamo visto nei paragrafi precedenti, il dolore è composto da una componente sensoriale, che ha una qualità (ad esempio, bruciore) e una durata ben identificabili; tuttavia, ciò che rende il dolore spiacevole è la sua componente emotiva cosciente, che motiva l'individuo a mettere in atto un comportamento (ad esempio affrontarlo, evitarlo, bloccarsi, etc.). Gli studi di *neuroimaging* hanno mostrato in che modo le diverse regioni cerebrali contribuiscono a strutturare l'esperienza del dolore. Le corteccie somatosensoriali (S1 e S2) codificano le informazioni sulle caratteristiche sensoriali del dolore (localizzazione, qualità, durata); mentre la corteccia cingolata anteriore e l'insula (a lungo considerati come la parte limbica, e quindi emotiva, del cervello) codificano le informazioni per le componenti emotive e motivazionali del dolore (Bushnell et al., 2013). In particolare, l'insula è implicata sia nella codifica degli aspetti sensoriali del dolore che di quelli emotivo-motivazionali ed è particolarmente importante per determinare l'esperienza soggettiva del dolore (Lu et al., 2016; Craig, 2011). Alcuni studi hanno riportato che per attivare le vie cerebrali del dolore non è per forza necessaria la presenza di una lesione organica. Ad esempio, è stato scoperto che la semplice osservazione di un altro individuo che soffre è sufficiente per attivare alcune regioni cerebrali implicate nel dolore e che queste attivazioni sono più forti quando a soffrire è una persona cara (Lamm et al., 2011). Anche semplicemente immaginare o anticipare mentalmente un'esperienza dolorosa può attivare le vie cerebrali del dolore (ad es., Friebel et al., 2012; López-Solà et al., 2010; Porro et al., 2002; Sawamoto et al., 2000; Pologhaus et al., 1999). Questi risultati indicano che le regioni cerebrali ricevono input di dolore afferenti attraverso molteplici percorsi e che non esiste soltanto una connessione diretta tra l'input nocicettivo periferico e la rappresentazione corticale finale del dolore.

Fino agli anni '60, l'origine del dolore era spiegata solo come risultato di lesioni alla periferia del corpo. Con l'introduzione della *gate control theory* (Melzack & Wall, 1965), è stato riconosciuto il ruolo del sistema nervoso centrale come componente essenziale nei processi di dolore. Secondo la *gate control theory*, le corna dorsali del midollo spinale funzionano come un sistema di controllo che modula (aumenta o diminuisce) il flusso di impulsi nervosi dal sistema nervoso periferico a quello centrale, ma non tutti gli impulsi provenienti dalla periferia del corpo sono in grado di provocare dolore: alcuni stimoli vengono "bloccati" a livello del midollo spinale, che non permette il passaggio

dell'informazione. Gli stimoli dolorosi vengono trasmessi attraverso fibre di piccolo calibro (le fibre A $\delta$  e C), che inibiscono l'azione degli oppioidi endogeni, i quali a loro volta non riescono ad inibire la trasmissione dell'impulso dolorifico (cancello "aperto"); gli stimoli non dolorosi, invece, vengono trasmessi attraverso fibre di grosso calibro (le fibre A $\beta$ ) che stimolano l'attività inibitoria degli oppioidi endogeni e bloccano la trasmissione di impulsi dolorosi al cervello (cancello "chiuso"). Questa teoria ha rivoluzionato le scienze mediche e biologiche nell'ambito del dolore, spingendole a considerare il cervello come un sistema attivo che filtra, seleziona e modula gli input di dolore. Per questo, la *gate control theory* è considerata la prima teoria moderna per spiegare il dolore. Tuttavia, questa non spiegava alcune forme di dolore che non avevano origine da input provenienti dal corpo, come il fenomeno dell'arto fantasma (Ramachandran & Hirstein, 1998; Melzack, 1989). A partire da questo, si è iniziato a considerare che i processi cerebrali possono essere normalmente attivati e modulati da input provenienti dal corpo, ma possono agire anche in assenza di input periferici, evidenziando la funzione dei centri cerebrali superiori nella genesi del dolore: gli schemi che sono alla base della qualità dell'esperienza di dolore originano nelle reti neurali del cervello, gli stimoli possono innescare questi schemi ma non li producono (Melzack, 1999). Sulla base di queste considerazioni, Melzack (1999, 2001) propone un nuovo modello concettuale del dolore: la *body-self neuromatrix theory*. Secondo questa teoria, il cervello è dotato di una rete neuronale ampiamente distribuita (la neuromatrice) deputata ad integrare diversi stimoli e produrre dei modelli funzionali che danno origine all'esperienza del dolore. La neuromatrice è costituita da network limbici e talamocorticali, che determinano le componenti percettivo-sensoriale, affettivo-emozionale e valutativo-cognitiva dell'esperienza del dolore. L'elaborazione ciclica e la sintesi degli impulsi nervosi in entrata e in uscita dalle strutture limbiche e talamocorticali della neuromatrice producono un modello di output caratteristico o "*neurosignature*", inteso come un modello di impulsi nervosi di dimensioni spaziali e temporali variabili. La distribuzione spaziale e i collegamenti sinaptici della neuromatrice sono inizialmente determinati geneticamente e sono, successivamente, modificati dagli input sensoriali (ad es., cutanei, viscerali, visivi), dai sistemi di modulazione inibitoria neuronale, da stimoli cognitivi ed emotivi e dall'attività di regolazione dello stress (sistemi endocrino, immunitario, autonomico, oppioide). Melzack introduce, dunque, il concetto che esiste

uno schema geneticamente determinato del dolore, che può essere modulato dal funzionamento emotivo-cognitivo del cervello e dall'attività del sistema di regolazione dello stress in aggiunta al sistema sensorio. La *body-self neuromatrix theory* propone quindi che il dolore cronico sia un'esperienza multidimensionale, prodotta da una rete di neuroni nel cervello (modelli caratteristici di *neurosignature*), piuttosto che direttamente dall'input sensoriale e che gli output in uscita dalla neuromatrice attivino programmi percettivi, omeostatici e comportamentali dopo una lesione, una patologia o uno stress cronico (Melzack, 2001).

A partire da queste teorie, i fattori psicologici che erano stati precedentemente liquidati come semplici "reazioni al dolore", iniziarono ad essere considerati come parte integrante dell'elaborazione del dolore, aprendo nuove strade al trattamento del dolore. Oggi sappiamo che i fattori cognitivi ed emotivi hanno un'influenza sorprendentemente importante sulla percezione del dolore. Ad esempio, un'aspettativa negativa può modificare completamente l'effetto analgesico delle terapie farmacologiche (Bingel et al., 2011; Benedetti et al., 2005). Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che anche una semplice manipolazione psicologica, come la distrazione, può avere un grosso effetto sulla percezione del dolore (Villemure & Bushnell, 2002), così come uno stato emotivo negativo può avere effetto sull'aumento o sulla diminuzione del dolore (Villemure et al., 2009). Questi studi hanno mostrato che l'attività delle vie afferenti del dolore è modificata dallo stato attenzionale ed emotivo e che i fattori psicologici attivano i sistemi cerebrali modulatori del dolore. Risulta evidente, pertanto, l'importanza continuare ad approfondire e comprendere meglio quali fattori psicologico-clinici sono maggiormente implicati nell'esperienza di dolore.

### **1.3 Aspetti psicologico-clinici**

Dopo aver fornito una panoramica introduttiva sulle principali caratteristiche mediche e fisiopatologiche del dolore cronico, nel corso di questo paragrafo approfondiremo alcuni dei fattori tipo psicologico-clinici maggiormente associati all'esperienza di dolore, sia rispetto al vissuto interno del paziente che rispetto alla sua gestione clinica. In particolare, tra questi troviamo la qualità di vita, i fattori di tipo psicopatologico (ad es., ansia, depressione, sintomi somatici, ideazione e comportamento suicidario) e di personalità (ad

es., coping, catastrofizzazione, autoefficacia, alessitimia). Questi fattori, attraverso la loro complessa interazione con fattori biologici e socioculturali, strutturano il modo in cui ogni individuo fa esperienza della propria condizione di dolore.

### *1.3.1 Funzionalità e qualità di vita*

La qualità di vita è un concetto ampio e multidimensionale (Chaturvedi & Muliya, 2016). È definita dalla WHO (1996) come “la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni”. Dimensioni come la funzionalità fisica, emotiva e cognitiva, nonché la capacità di partecipare ad attività all’interno della propria rete sociale, lavorativa e comunitaria definiscono e contribuiscono allo stato di salute dell’individuo.

I pazienti con dolore cronico convivono per molti anni con fasi alterne di dolore e questo, a lungo termine, comporta un deterioramento importante della loro qualità di vita (Dueñas et al., 2016). Diversi studi hanno analizzato l’effetto del dolore cronico sulla vita del paziente, evidenziando la forte correlazione tra queste condizioni e la ridotta funzionalità fisica (Bernier Carney et al., 2019; Malik et al., 2018; Lerman et al., 2015). Intensità, durata e localizzazione del dolore hanno un’influenza decisiva sulle prestazioni fisiche dei pazienti, diminuendo le loro capacità fisiche e spesso causando disabilità (Dueñas et al., 2016). Un sondaggio condotto in Europa (Breivik et al., 2006) ha riportato che la maggior parte delle persone con dolore cronico ha limitazioni fisiche a diversi livelli, dalla capacità di svolgere esercizi fisici intensi a quella di camminare, sedersi o alzarsi, svolgere semplici lavori domestici, partecipare ad attività sociali e mantenere uno stile di vita indipendente. Inoltre, i pazienti con dolore cronico riportano molto spesso disturbi del sonno, con un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita. Spesso i pazienti hanno difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno a causa del dolore e, a sua volta, la mancanza di sonno può influenzare i livelli di dolore. Ad esempio, in uno studio longitudinale su un campione di donne con dolore cronico, è stato osservato che le notti in cui vi era una riduzione delle ore di sonno erano seguite da un aumento dell’intensità di dolore il giorno successivo; allo stesso modo, i giorni in cui vi era una maggiore

intensità del dolore erano seguiti da notti caratterizzate da disturbi del sonno (McBeth et al., 2010). Un altro studio longitudinale ha riportato che l'aumento dell'insonnia nell'arco di un mese prediceva il livello medio giornaliero di dolore sperimentato nel corso dei mesi successivi (Quaranta et al., 2010). È stato anche ampiamente dimostrato che i disturbi del sonno contribuiscono ad aumentare i livelli di distress e questo può compromettere le capacità cognitive dei pazienti, influenzando la loro capacità di svolgere le normali attività quotidiane in casa o sul posto di lavoro (Tüzün et al., 2007). Infatti, un'altra implicazione importante per la qualità di vita di questi pazienti è proprio l'impatto del dolore sulla loro attività lavorativa. Studi condotti in diversi Paesi del mondo hanno mostrato che i pazienti con dolore cronico spesso hanno problemi di assenteismo, sono costretti a cambiare le loro mansioni o posizioni lavorative e, a causa del dolore, possono anche arrivare a perdere il lavoro (Grant et al., 2019; Toye et al., 2016). Allo stesso tempo, la letteratura ha mostrato che i pazienti che evitano di assentarsi al lavoro nonostante il dolore riportano una notevole riduzione di efficienza e produttività, effetto che si amplifica con l'aumentare dell'intensità del dolore (Patel et al., 2012; Stewart et al., 2003). In alcuni casi, il ritorno sul posto di lavoro dopo un periodo di malattia è influenzato dalle opinioni dei familiari che, a loro volta spaventati, potrebbero confermare o addirittura rafforzare la paura del paziente di tornare a lavorare (ad esempio, paura che il dolore possa aumentare o di poter essere vittima di un nuovo infortunio) (Brooks et al., 2013; McCluskey et al., 2011). Infine, il dolore cronico può avere una grande influenza sulle relazioni sociali, limitando la capacità del paziente di partecipare ad attività ricreative o ad eventi con amici e familiari. Queste limitazioni sono collegate non solo ad oggettive problematiche di tipo fisico, ma anche allo stato emotivo del paziente. Affettività negativa, irritabilità e sentimenti di impotenza sono comuni tra i pazienti con dolore cronico, con un impatto negativo sia sulle relazioni interpersonali che sui livelli di stress all'interno delle famiglie (Smith et al., 2021).

### *1.3.2 Fattori di tipo psicopatologico e distress*

La relazione tra dolore cronico e psicopatologia è stata a lungo dibattuta in letteratura. Durante il XIX secolo, molti meccanismi anatomici e fisiopatologici alla base del dolore erano ancora sconosciuti e molte condizioni di dolore cronico avevano un'eziologia non



spiegabile da un punto di vista medico; per questo, il “dolore senza lesione organica” è stato per molto tempo classificato come una forma di isteria (Marskey, 2004; Marskey, 2000). Successivamente, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – III ([*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III*] APA, 1980) ha classificato il “dolore psicogeno” come un disturbo somatoforme su base isterica, ipocondriaca o allucinatoria. A partire dagli anni '90, all'interno della comunità scientifica, è aumentata l'insoddisfazione per i sistemi di classificazione del dolore psicogeno adottati dal DSM-III e dal DSM-III-R (Marskey, 2004; Marskey, 2000); questa categoria era usata troppo spesso per definire condizioni cliniche che potevano essere meglio comprese con specifiche diagnosi mediche su base organica (ad esempio, il dolore miofasciale) e si tendeva a psicologizzare eccessivamente comportamenti del paziente probabilmente conseguenti ad uno stato di malattia prolungato (Marskey, 2004; Marskey, 2000). Nel DSM-IV (1994), venne quindi inserita la categoria diagnostica di “disturbo algico” che, pur essendo inserita nella sezione dei disturbi somatoformi, non aveva più una connotazione di tipo psicogeno. È solo con il DSM-5 (2013) che il dolore viene eliminato dalla classificazione dei disturbi mentali (Katz et al., 2015).

A causa della difficoltà nel differenziare il dolore dalla presenza clinicamente rilevante di sintomi somatici e sintomi fisici di distress (generalmente classificati come disturbo da sintomi somatici [*somatic symptom disorder, SSD*] e, in precedenza, come disturbo somatoforme [*somatoform disorder, SD*]), la ricerca sulla presenza di SSD e SD nei pazienti con dolore è stata relativamente scarsa. Ad esempio, in una revisione della letteratura condotta da Birket-Smith (2001), la frequenza di SD nei pazienti con dolore cronico variava tra lo 0 e il 53%. Quest'ampia variazione è in parte dovuta proprio a problemi legati alla valutazione del dolore. Generalmente, gli studi che hanno misurato sia il dolore che i sintomi somatici hanno riportato correlazioni significative tra i due costrutti (Fishbain et al., 2009). Alcuni studi hanno suggerito che la presenza di somatizzazione, intesa come tendenza a vivere e comunicare il distress psicologico in forma di sintomi somatici (Lipowsky, 1988), possa avere un ruolo nella cronicizzazione del dolore acuto (Clark et al., 2017; Pincus et al., 2002; McBeth et al., 2001). Una possibile spiegazione è che vi siano fattori fisiopatologici comuni sia al dolore che alla presenza di una varietà di sintomi somatici, ad esempio la sensibilizzazione centrale (Adams e Turk, 2018; Bourke et al., 2015), il coinvolgimento di meccanismi cognitivo-

affettivi simili (Asmundson et al., 2012) o di fattori di apprendimento sociale e familiare (Stone e Wilson, 2016; Rousseau et al., 2014). Complessivamente, la co-occorrenza di dolore cronico e sintomi somatici è correlata a numerosi esiti funzionali negativi (Ailliet et al., 2016; Eliassen et al., 2016).

L'affettività negativa e gli indici generali di distress emotivo (come ansia e depressione) sono probabilmente tra i fattori psicologici più studiati in relazione al dolore cronico (Edwards et al., 2016; Turk et al., 2016). Fattori come l'andamento altalenante dei sintomi (che possono avere fasi di riacutizzazione e remissione), la paura che la malattia si aggravi, il suo impatto sulla vita quotidiana, l'incertezza della prognosi e la paura di interventi chirurgici spesso contribuiscono allo sviluppo di psicopatologia, da sintomi sottosoglia a vera e propria comorbidità con condizioni psichiatriche. Studi di revisione e metanalisi hanno indicato che i pazienti con dolore cronico soffrono più spesso di sintomi di ansia e depressione rispetto alla popolazione generale (Turk et al., 2016; Burke et al., 2015; Howe et al., 2015). In letteratura la prevalenza di sintomi di ansia tra questi pazienti può arrivare fino al 65% e quella di sintomi depressivi fino all'80%, anche se con ampi tassi di variabilità dovuti principalmente a differenze metodologiche tra gli studi, al livello di assistenza fornito al paziente (ad esempio, cure primarie o specialistiche) e a differenze nelle caratteristiche e nelle condizioni di dolore (Gerdle et al., 2019; Velly et al., 2018; Hooten et al., 2015). Inoltre, le persone affette da condizioni di dolore cronico sono a maggior rischio di suicidio rispetto a coloro che soffrono di patologie non-dolorose (Racine, 2018). Si stima che circa il 14-23% degli individui con dolore cronico riporti ideazione suicidaria e che i tentativi di suicidio nel corso della vita varino tra il 5% e il 15%, con un rischio di morte per suicidio più che raddoppiato in questa popolazione (Calati et al., 2016; Stubbs, 2016; Tang & Crane, 2006).

L'associazione tra dolore cronico e psicopatologia è dovuta a diversi fattori. Come abbiamo visto, queste condizioni sono spesso disabilitanti e mettono il paziente a rischio di sviluppare sintomi di distress prolungato. È evidente come tutto questo possa contribuire allo sviluppo di psicopatologia. Per questo, spesso la sintomatologia psicologica è stata considerata come una conseguenza del dolore cronico. Tuttavia, la relazione tra dolore e sintomi psicopatologici è di tipo bidirezionale. Evidenze crescenti mostrano che la presenza di sintomi depressivi o ansiosi può predire la gravità del dolore e la risposta al trattamento (Stubbs et al., 2016; Hooten et al., 2015; Bair et al., 2003;

Fishbain et al., 1997). Ad esempio, è stato osservato che livelli più elevati di distress emotivo pre-chirurgico sono associati a più dolore e disabilità post-chirurgici (Wurm et al., 2016; Salazar et al., 2013). Studi longitudinali hanno evidenziato che lo stato psicologico pre-morboso rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo futuro di numerose condizioni di dolore cronico (Vadivelu et al., 2017). Altri studi hanno osservato che il distress emotivo può aumentare la probabilità che il dolore acuto si cronicizzi (ad es., Huijnen et al., 2015; Bromley Milton et al., 2013; Linton et al., 2011; Westman et al., 2011).

Alcuni individui possono essere predisposti ad una maggiore sensibilità allo sviluppo di depressione e/o ansia, a causa di fattori genetici (Lohoff, 2010), epigenetici (Sun et al., 2013), metabolici (Kim et al., 2012) o per altri processi meccanicistici meno definiti. Per quanto riguarda la depressione, non è chiaro quali fattori contribuiscano alla maggiore vulnerabilità dei pazienti con dolore cronico allo sviluppo di questa sintomatologia (Willner et al., 2012), poiché la depressione tende ad evolversi in comorbidità al dolore cronico. Anche se i meccanismi alla base della vulnerabilità allo sviluppo di depressione in relazione al dolore cronico non sono ben definiti, processi come lo stress cronico sembrano contribuire al carico allostatico in queste condizioni cliniche (Borsook et al., 2012; McEwen, 2004). Inoltre, la sovrapposizione clinica nella presentazione di dolore e affettività negativa è accompagnata da una sovrapposizione tra le regioni cerebrali associate alle dimensioni sensoriali ed emotive del dolore (Simons et al., 2014). Le regioni cerebrali coinvolte nella sintomatologia depressiva includono una vasta rete cerebrale che comprende la corteccia prefrontale mediale, le strutture limbiche, striatali, talamiche e basali del proencefalo (Price & Drevets, 2012), in larga parte sovrapposte a quelle implicate nel dolore cronico (vedi paragrafo **1.2.3 Meccanismi cerebrali**). Ad esempio, in uno studio su un campione di soggetti sani in cui è stato indotto uno stimolo termico doloroso insieme a stimoli neutri o che generavano emozioni negative, è stato osservato che sia lo stato emozionale negativo che la maggiore percezione di dolore erano associati ad una maggiore attivazione dell'amigdala e del giro frontale inferiore (Berna et al., 2010). Questi risultati sottolineano l'effetto combinato dell'associazione tra umore depresso e stato di dolore persistente, suggerendo che questi sistemi possono co-attivarsi ed essere coinvolti in alterazioni del comportamento e della regolazione emotiva (Simons et al., 2014). Allo stesso modo, per quanto riguarda la sintomatologia ansiosa, le regioni

cerebrali coinvolte nell'ansia e nella paura sono in parte sovrapponibili a quelle coinvolte nel dolore, sebbene questi circuiti siano stati studiati soprattutto negli animali (Johansen et al., 2010) e nei soggetti sani (Schiller & Delgado, 2010), ma non in pazienti con dolore cronico. Ad esempio, le regioni maggiormente implicate nell'apprendimento della paura sono proprio l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia prefrontale, con l'amigdala che svolge un ruolo di controllo sull'espressione delle risposte di paura condizionata, stimolando la risposta del sistema nervoso autonomo (ad es., gli ormoni surrenali). Questo può avere delle implicazioni importanti se consideriamo che l'ansia e la paura svolgono un ruolo protettivo e vengono direttamente attivate da stimoli dolorosi al fine di innescare una risposta di attacco-fuga (Gullone, 2000). È proprio questo meccanismo, finalizzato a promuovere la sopravvivenza, che lega il dolore e la paura. Diversi studi hanno evidenziato che l'esposizione a stimoli dolorosi o a lesioni possono modificare la percezione di uno stimolo precedentemente neutro, come il movimento o l'anticipazione del movimento, suscitando paura (come risposta condizionata) anche in assenza di dolore o quando la lesione è guarita (Ochsner et al., 2004; Phelps et al., 2004; LaBar et al., 1998) e che queste risposte sono collegate ad una maggiore attività dell'amigdala. Questi risultati pongono importanti considerazioni sulla relazione tra ansia e dolore, poiché molto spesso l'esperienza di dolore è associata ad una paura anticipatoria che può attivare uno stato di ipervigilanza e reattività muscolare che esacerba il dolore e promuove la disabilità ad esso correlata (Verbunt et al., 2003).

Questi risultati, complessivamente, suggeriscono che dolore cronico e psicopatologia sono fortemente correlati attraverso una serie di possibili meccanismi bidirezionali, che possono implicare anche la mediazione di altri fattori psicologici (ad esempio, la regolazione emotiva). Tuttavia, ad oggi, l'esatta relazione tra queste condizioni cliniche non è ancora del tutto chiara e necessita di ulteriore approfondimento in ambito di ricerca.

### *1.3.3 Fattori di personalità*

Nel corso di questo paragrafo, più che allo specifico campo dei disturbi di personalità, verrà fatto riferimento al concetto più ampio di personalità intesa come modalità stabile di percepire, relazionarsi e pensare all'ambiente e a sé stessi (APA, 2013).

A partire dal XIX secolo, a causa dell'inadeguatezza del modello biomedico nello spiegare il dolore, è cresciuto l'interesse scientifico nell'esplorare la relazione tra fattori di personalità e dolore cronico (Naylor et al., 2017). Il presupposto di base è che le caratteristiche di personalità possono essere implicate nello sviluppo, nell'adattamento e nel mantenimento del dolore cronico.

Le prime ricerche sono state condotte in ambito psicodinamico e si concentravano sulla personalità come fattore causale del dolore cronico. Ad esempio, come abbiamo visto nel paragrafo precedente, concettualizzando il dolore come una forma di isteria o di conversione (Marskey, 2004; Marskey, 2000). Su questa scia, nel 1959, Engel ha ipotizzato che i pazienti con dolore psicogeno avessero una personalità "incline al dolore" evidenziando la funzione comunicativa del dolore come mezzo per richiedere la vicinanza dell'altro, risolvere conflitti interni e mantenere l'equilibrio emotivo. Successivamente, Blumer e Heilbronn (1981) hanno ipotizzato che alla base del dolore senza cause organiche vi fosse un "disturbo incline al dolore", considerato come una forma di depressione mascherata e caratterizzato da continui sintomi di dolore, preoccupazione somatica, riduzione dell'attività, anedonia, alessitimia, demoralizzazione e insonnia. L'ipotesi di una personalità incline al dolore è stata, nel tempo, ritenuta insoddisfacente e ampiamente criticata (Roy, 1985; Mersky & Spear, 1967) ed è stata ormai superata. Tuttavia, queste prime teorizzazioni hanno avuto il merito di suggerire che fattori psicologici e di personalità giocassero un ruolo importante nel dolore cronico.

A partire dagli anni '50 fino ad arrivare agli anni 2000, con lo sviluppo sempre crescente di strumenti psicometrici per la valutazione della personalità, sono cresciuti gli studi che indagavano la presenza di tratti di personalità oggettivamente misurabili comuni a pazienti con dolore cronico (Naylor et al., 2017). Studi condotti usando il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), l'*Eysenck Personality Inventory* (EPI) o il *Neuroticism, Extroversion and Openness Personality Inventory* (NEO-PI) hanno evidenziato che un'ampia percentuale di pazienti con dolore cronico riportava alti punteggi alle scale del nevroticismo e alti livelli di problematiche emotive (Asghari & Nicholas, 2006; Gamsa, 1994). Tuttavia, l'uso di questi strumenti è stato criticato poiché, nei pazienti con dolore cronico, l'aumento dei punteggi a molte scale nevrotiche è dovuto al fatto che queste scale sono costruite usando item che misurano la presenza di sintomi somatici (tra cui il dolore stesso o sintomi ad esso collegati) (Gamsa, 1994; Love & Peck,

1987). Inoltre, molti degli studi condotti usando questi strumenti non ha controllato per fattori come l'ansia e la depressione, che potrebbero rappresentare delle variabili confondenti quando si valuta il nevroticismo (Naylor et al., 2017). Studi condotti usando il *Temperament and Character Inventory* (TCI) hanno mostrato che i pazienti con dolore cronico sembrano avere più alti livelli di evitamento del danno e più bassi livelli di autodirezionalità rispetto a soggetti di controllo sani (Gustin et al., 2016; Mazza et al., 2009; Conrad et al., 2007; Malmgren-Olsson & Bergdahl, 2006). Questi risultati sono in linea con scoperte più recenti che evidenziano come il dolore sia un fattore di stress emotivamente saliente che può innescare meccanismi di apprendimento e consolidamento in memoria (Simons et al., 2014). In pazienti con dolore cronico, un comportamento di evitamento del danno potrebbe essere legato a meccanismi di apprendimento acquisiti in risposta alla paura, in cui uno stimolo precedente neutro (ad esempio, camminare) quando inizialmente associato al dolore provoca una risposta condizionata (ad esempio, aumento della frequenza cardiaca quando il paziente si deve alzare). L'apprendimento della paura in relazione al dolore si sviluppa tipicamente dopo poche ripetizioni, si generalizza rapidamente e può essere mantenuto semplicemente anticipando mentalmente un aumento del dolore, che funge da meccanismo di rinforzo (Vlaeyen & Linton, 2012). Nel dolore cronico, l'evitamento del danno può essere un modo per monitorare i fattori considerati erroneamente pericolosi e fungere da strategia di coping per ridurre lo stress ad essi associato. Questo errore di previsione porta però ad un esito disfunzionale, aumentando la sensibilità al dolore (Ploghaus et al., 2000) e non permettendo all'individuo di prestare attenzione a stimoli più costruttivi (Schultz & Dickinson, 2000). Questi risultati indicano che alcune dimensioni di personalità evidenziano l'interconnessione tra salute fisica e mentale nei pazienti con dolore cronico. Tuttavia, non è ancora chiaro quanto queste caratteristiche siano stabili nel tempo o se sono invece correlate a fattori di stato.

### *1.3.3.1 Catastrofizzazione e autoefficacia*

La letteratura ha evidenziato il ruolo di due importanti dimensioni psicologiche associate al dolore cronico e alle strategie di coping messe in atto dal paziente: la catastrofizzazione e l'autoefficacia.

A partire dagli '80 e '90, la catastrofizzazione è stata individuata come uno dei più importanti predittori psicologici dell'esperienza di dolore (Sullivan et al., 2001). La catastrofizzazione del dolore è definita come la tendenza a vivere il dolore con un'impostazione mentale esageratamente negativa. Si tratta di una risposta emotiva e cognitiva al dolore composta da una combinazione di senso di impotenza rispetto alla propria capacità di far fronte al dolore (ad es., convinzione che non si possa fare nulla per migliorare il dolore), amplificazione della sensazione di dolore (ad es., sensazione che il dolore attuale sia il peggiore mai provato) e rimuginazione su preoccupazioni relative al dolore (ad es., pensieri intrusivi e non controllati sull'esperienza di dolore) (Lazaridou et al., 2017; Kim et al., 2015). In campioni di pazienti con dolore cronico, la catastrofizzazione è stata associata a maggiore intensità del dolore, interferenza del dolore nelle attività di vita quotidiana, distress psicologico e maggiore necessità di assistenza medica, anche controllando per il livello di disabilità fisica (Coulombe et al., 2017; de Boer et al., 2012; Gracely et al., 2004) e ha mostrato un effetto indipendente e specifico sugli outcome di dolore (Elman & Borsook, 2016; Borsook et al., 2013; Seminowicz & Davis, 2006). Studi su pazienti con dolore muscoloscheletrico hanno indicato che la catastrofizzazione è tra i più importanti fattori di rischio pre-trattamento che compromettono l'efficacia dei trattamenti chirurgici o con antidolorifici (Toth et al., 2014; Hill et al., 2007; Karels et al., 2007) e sembra interagire con altri fattori di rischio, come i sintomi di ansia, nell'influenzare la risposta al trattamento (Pinto et al., 2012). Studi randomizzati controllati hanno mostrato che pazienti con alti livelli di catastrofizzazione pre-trattamento avevano minori benefici sia da trattamenti con analgesici (Rakel et al., 2014; Toth et al., 2014; Mankovsky et al., 2012) che da trattamenti di tipo psicosociale (Desrochers et al., 2010; Turner et al., 2010). Per questo, la catastrofizzazione è stata identificata come una caratteristica individuale chiave per comprendere la variabilità nella risposta al dolore e al suo trattamento (Edwards et al., 2016).

Ad oggi, tuttavia, i meccanismi alla base della catastrofizzazione e della sua relazione con gli outcome terapeutici del dolore non sono ancora del tutto chiari (Petrini & Arendt-Nielsen, 2020). Un'ipotesi è che la catastrofizzazione contribuisca a sviluppare comportamenti di paura e di evitamento, generando una sorta di circolo vizioso in cui l'individuo interpreta il dolore come un evento catastrofico, alimentando ansia e paura

che il dolore possa peggiorare o che possa ricominciare e, di conseguenza, arrivi ad evitare di fare attività o movimenti fisici. L'evitamento a lungo termine dell'attività fisica ha diverse conseguenze, dall'indebolimento fisico all'aumento della percezione di disabilità, contribuendo all'esacerbazione di uno stato psicologico di distress e alimentando il pensiero catastrofico stesso (Vlaeyen & Linton, 2000; Vlaeyen et al., 2016). La catastrofizzazione è stata quindi concettualizzata come una strategia di coping maladattiva, che il paziente mette in atto per proteggersi dal dolore o dal suo peggioramento, ma che paradossalmente amplifica la risposta emotiva al dolore portando ad un rafforzamento sia del dolore che del pensiero catastrofico.

Al momento, è ancora necessario mettere a punto delle terapie psicologiche efficaci nel ridurre la catastrofizzazione correlata al dolore. Una metanalisi recente (Schütze et al., 2018) ha mostrato che diversi tipi di tecniche di intervento sono in grado di ridurre la catastrofizzazione del dolore, tuttavia, gli *effect size* di questi cambiamenti erano solo modesti. I risultati hanno mostrato che anche trattamenti non psicologici, come quelli basati sull'esercizio fisico, possono avere effetti sulla riduzione della catastrofizzazione. Questo suggerisce che si tratta di un fenomeno complesso che sembra avere una relazione bidirezionale con il dolore. È dunque necessario, ad oggi, individuare quali sono le caratteristiche individuali che predispongono alcuni individui a sviluppare un pensiero catastrofico in relazione al dolore. La catastrofizzazione interagisce con altri processi psicologici e sociali (tra cui distress, regolazione emotiva, autoefficacia, relazioni sociali e familiari) (Edwards et al., 2016; Hirsh et al., 2011; Somers et al., 2009; Hirsh et al., 2006) la cui comprensione può contribuire in modo sostanziale alla comprensione dell'esperienza del dolore e al suo trattamento.

L'autoefficacia può essere definita come un insieme di convinzioni su sé stessi e sulla propria capacità di eseguire determinate attività all'interno di un particolare ambiente (Bandura, 1977). Si tratta di una forma di autovalutazione cognitiva che può influenzare tutti i tipi di obiettivi che l'individuo si pone, nonché la quantità di energia che spende per raggiungerli nonostante gli ostacoli o le possibili difficoltà (Bandura, 1977). Secondo Bandura (1977), le persone che credono di poter svolgere bene un determinato compito hanno più probabilità di considerare come affrontabili anche compiti difficili, piuttosto che vederli come qualcosa da evitare. Da questa prospettiva, il comportamento di coping possono essere influenzati dal senso di autoefficacia, ovvero da quanto l'individuo



percepisce che le richieste situazionali dell'ambiente superino o meno la sua capacità di farvi fronte (Vergeld & Utesch, 2020).

In pazienti con dolore cronico, il senso di autoefficacia rispetto alla malattia può esprimersi attraverso il sentirsi capace di controllare il dolore o di gestire le emozioni negative associate ad esso, oppure attraverso la convinzione di poter continuare a svolgere le attività della propria vita quotidiana (Vergeld & Utesch, 2020; Mentis et al., 2018). È stato evidenziato che maggiori livelli di autoefficacia sono associati a una migliore gestione del dolore cronico e ad un aumento della funzionalità fisica (Hayward & Stynes, 2021). Sulla base di queste considerazioni, in letteratura è stato ipotizzato che pazienti con un maggior senso di autoefficacia possano avere un beneficio maggiore dal trattamento del dolore. Alcuni studi hanno riportato che un minor senso di autoefficacia predice outcome negativi al trattamento, svolgendo anche un ruolo nella transizione dal dolore acuto a quello cronico (Pincus et al., 2013). Altri studi hanno riportato che un miglior senso di autoefficacia è associato a minore distress e minore livello di disabilità in pazienti con cefalea cronica (Kalapurakkel et al., 2015; French et al., 2000), fibromialgia (Mirò et al., 2011), artrite reumatoide (Martinez-Calderon et al., 2020) e lombalgia cronica (Costa et al., 2011).

A causa della natura pervasiva e persistente del dolore cronico, i pazienti devono modificare continuamente il proprio comportamento per convivere con la malattia. Pertanto, molti trattamenti non farmacologici hanno l'obiettivo di migliorare il senso di autoefficacia percepita come variabile che può favorire l'adattamento del paziente nel convivere con il dolore (Mentis et al., 2018). Infatti, l'autoefficacia è risultata essere un fattore chiave per il miglioramento del dolore in interventi di tipo cognitivo-comportamentale (Burns et al., 2015; Turner et al., 2007; Brister et al., 2006). Ad esempio, in uno studio su pazienti con dolore orofacciale cronico, il miglioramento dell'autoefficacia è stato associato al miglioramento sia del dolore che della disabilità funzionale (Turner et al., 2007). Questi risultati, complessivamente, indicano che l'autoefficacia sembra svolgere un ruolo particolarmente importante nella percezione e nell'adattamento al dolore, evidenziando l'importanza della valutazione dell'autoefficacia in pazienti con dolore cronico come fattore in grado di influenzare l'esito dei trattamenti. Complessivamente, sia l'autoefficacia che la catastrofizzazione

rappresentano costrutti predittivi ampiamente studiati nella letteratura sul dolore cronico, i cui possibili effetti sull'efficacia dei trattamenti andrebbero ulteriormente approfonditi e tenuti sotto controllo nei disegni di ricerca degli studi clinici.

### 1.3.3.2 Alessitimia

L'alessitimia è considerata come una modalità dimensionale di funzionamento nella processazione e regolazione degli stati emotivi ampiamente associata all'incidenza di numerose patologie fisiche. La sua relazione con la salute dell'individuo è complessa. La letteratura ha mostrato che l'alessitimia può modulare la gravità della malattia, predisporre un individuo a peggiori esiti di salute, essere una conseguenza della malattia o, ancora, può essere inquadrata in una complessa combinazione di questi fattori (Luminet et al., 2018). L'alessitimia è un deficit di elaborazione cognitiva delle emozioni multifattoriale, composta da due macrofattori: (1) un deficit nella consapevolezza affettiva (ovvero, la difficoltà a identificare le emozioni e la difficoltà a descrivere le proprie emozioni agli altri) e (2) il pensiero operatorio (pensiero orientato all'esterno con scarsi processi immaginativi) (Luminet et al., 2018). Si ritiene che alla base di queste caratteristiche vi sia un deficit nell'elaborazione cognitiva e nella regolazione delle emozioni associate a sintomi di distress come ansia e depressione (Honkalampi et al., 2018).

Come accennato nei paragrafi precedenti, la componente affettiva è parte integrante della definizione stessa di dolore. Pertanto, le differenze individuali nella capacità di regolazione e consapevolezza emotiva giocano un ruolo fondamentale nel determinare l'esperienza del dolore. Nel corso degli ultimi decenni, il costrutto di alessitimia ha ricevuto una notevole attenzione nell'ambito della ricerca sul dolore cronico (Aaron et al., 2019; Di Tella & Castelli, 2016). Dato che l'alessitimia è associata ad una difficoltà nel differenziare l'affettività negativa dai suoi correlati somatici, influenzando i comportamenti di salute dell'individuo, non sorprende che sia stata correlata alla manifestazione clinica e al mantenimento del dolore cronico (Porcelli & Taylor, 2018). Una recente metanalisi ha messo in luce che pazienti con dolore cronico mostrano livelli più alti di alessitimia sia rispetto alla popolazione generale (con *effect size* nel range grande) che a campioni clinici senza dolore (con *effect size* nel range moderato) (Aaron

et al., 2019). L'alessitimia è stata associata a maggiore intensità e interferenza del dolore e a maggiori sintomi depressivi e ansiosi in pazienti con dolore cronico (ad es., Di Tella et al., 2017; Atagun et al., 2012; Lumley et al., 2005). Molti studi hanno evidenziato che l'alessitimia sembra essere associata soprattutto alla dimensione affettiva (interferenza) del dolore cronico, più che a quella sensoriale (intensità) (ad es., Di Tella et al., 2017; Di Tella et al., 2016; Lumley et al., 2002). L'associazione tra alessitimia e intensità del dolore è meno chiara in letteratura; tuttavia, alcuni studi longitudinali hanno trovato associazioni a lungo termine tra alti livelli di alessitimia e mantenimento più alta intensità del dolore nel tempo (ad es., Saariaho et al., 2017; Saariaho et al., 2016). È stato inoltre osservato che le diverse dimensioni dell'alessitimia non contribuiscono allo stesso modo al dolore. In particolare, le dimensioni affettive (difficoltà a identificare e comunicare le emozioni) dell'alessitimia sembrano essere più legate al dolore cronico rispetto alla dimensione del pensiero orientato all'esterno (Di Tella et al., 2016; Aaron et al., 2019).

La relazione tra alessitimia e dolore cronico potrebbe essere in parte dovuta all'interazione con numerosi altri fattori, tra cui il livello di stress, le strategie di coping e l'autoefficacia, le caratteristiche socio-culturali e ambientali (Aaron et al., 2019). Tuttavia, un elemento di fondamentale importanza è che le persone con alessitimia hanno una ridotta capacità di regolare l'affettività negativa (Swart et al., 2009). Si ritiene, infatti, che la capacità di essere in contatto con il proprio stato emotivo (e quindi di essere consapevole delle proprie emozioni) sia alla base della capacità di regolare in modo adattivo i propri stati interni (Gross et al., 2015; Kashdan et al., 2015). Ad esempio, alcuni autori hanno riportato che il semplice atto di applicare un'etichetta verbale al proprio stato emotivo si traduce in una riduzione dell'affettività negativa sia soggettivamente che neurologicamente, evidenziando proprio la funzione di regolazione svolta dalla consapevolezza emotiva (Lieberman et al., 2011; Lieberman et al., 2007). Alcuni studi recenti hanno evidenziato che un miglioramento della consapevolezza emotiva potrebbe contribuire a migliorare la relazione medico-paziente, perché pazienti con dolore cronico e alti livelli di alessitimia potrebbero essere meno capaci di comunicare adeguatamente il vissuto soggettivo dei sintomi, anche durante il corso del trattamento (Luminet et al., 2018).

L'alessitimia potrebbe interagire con il dolore cronico in tutte le fasi del decorso della malattia, come fattore predisponente, di mantenimento, o di esacerbazione. Tuttavia, ad

oggi, i risultati degli studi empirici non permettono di trarre conclusioni certe. La maggior parte delle ricerche che hanno indagato la relazione tra alessitimia e dolore cronico è basata su disegni trasversali (Di Tella et al., 2016; Aaron et al., 2019). I risultati degli studi longitudinali disponibili, nel complesso, hanno evidenziato che l'alessitimia può costituire un fattore di rischio per gli esiti di dolore (Saariaho et al., 2017; Saariaho et al., 2016; Baudic et al., 2016). Studi recenti hanno evidenziato che l'alessitimia è modificabile con interventi psicologici specifici (Bornemann & Singer, 2017; Cameron et al., 2014; Melin et al., 2010) e questo può essere utile anche nella pratica clinica con il dolore cronico. Ad esempio, uno studio condotto da Burger et al. (2016) ha riportato un miglioramento nell'intensità e nell'interferenza del dolore e una riduzione del distress in pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico sottoposti ad un intervento di gruppo mirato al miglioramento della consapevolezza e dell'espressione emotiva. Data l'importanza della dimensione affettiva nello strutturare l'esperienza del dolore, i risultati di recenti revisioni sistematiche e metanalisi mettono in luce la necessità di implementare future ricerche sulla relazione longitudinale tra alessitimia e dolore cronico (Aaron et al., 2019; Di Tella, 2016), con l'obiettivo di sviluppare programmi di prevenzione e intervento più specifici ed efficaci.

#### **1.4 Efficacia dei trattamenti e approccio terapeutico integrato**

Le opzioni di trattamento disponibili per il dolore cronico sono numerosissime. Molte di queste sono erogate nell'ambito delle cure primarie (ad esempio, medici di base, fisioterapisti, osteopati), mentre altre richiedono l'intervento di un'assistenza specialistica (ad esempio, terapia del dolore, medicina fisica e riabilitativa). Generalmente, i trattamenti per il dolore cronico possono includere terapie farmacologiche (ad esempio, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS], iniezioni di corticosteroidi, analgesici oppioidi), non farmacologiche (come terapia fisica, terapia manuale e interventi psicosociali), terapie complementari (come l'agopuntura), elettrostimolazione (ad esempio, la stimolazione elettrica transcutanea nervosa) e interventi chirurgici (NGC, 2021; Dowell et al., 2016).

Gli interventi psicologici vengono di solito proposti al paziente quando i trattamenti analgici abituali non hanno portato ad un miglioramento significativo e l'obiettivo del

trattamento viene spostato dall'analgesia alla gestione del dolore (ad esempio, ridurre l'impatto negativo del dolore su qualità di vita, umore e disabilità del paziente). Sotto il termine ombrello "trattamenti psicologici" sono inclusi numerosi tipi di intervento, alcuni dei quali inseriti all'interno di programmi di trattamento più ampi che prevedono la combinazione di più percorsi terapeutici, ad esempio con l'affiancamento della terapia fisica e/o occupazionale. Tra i protocolli di intervento psicologico-clinici per il dolore cronico nell'adulto, i più studiati in letteratura e valutati per la loro efficacia sono quelli della tradizione cognitivo-comportamentale (*cognitive behavioral therapy*, CBT), come la terapia comportamentale (*behavioral therapy*, BT) e l'*acceptance and commitment therapy* (ACT) (NGC, 2021; Gauthier, Dulong & Argáez, 2019; *Institute for Clinical and Economic Review* [ICER], 2017). Tipicamente, questi protocolli prevedono l'uso di tecniche finalizzate all'identificazione e alla riduzione dei comportamenti disabilitanti legati al dolore e al miglioramento delle strategie cognitive (ad es., rivalutazione delle convinzioni o dei pensieri disfunzionali associati al dolore), di regolazione emotiva o di coping (ad es., riduzione di anticipazione, aspettativa ed evitamento di pensieri spiacevoli collegati alla previsione del dolore) e di problem-solving. Altri tipi di intervento sono invece orientati all'approccio psicodinamico e prevedono l'uso di tecniche finalizzate ad aumentare la consapevolezza dei contenuti emotivi e mentali del mondo interno del paziente (ad es., favorendo il ricordo e la rielaborazione di eventi personali con focus sul contenuto emotivo).

Studi di review e metanalisi hanno evidenziato che molti dei trattamenti analgici abituali disponibili per il dolore cronico hanno un'efficacia medio-bassa (con degli *effect size* attorno a .20 – .30), producono benefici di breve durata (Babatunde et al., 2017; Hylands-White et al., 2017; Gurung et al., 2015) e possono comportare importanti effetti collaterali (come lesioni d'organo, sovradosaggio o, in alcuni casi, dipendenza dai farmaci) (Jena et al., 2014; Bohnert et al., 2014; Bohnert et al., 2011; Paulozzi, 2012; Jones et al., 2010). Numerosi studi randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT) di alta qualità e condotti su campioni di grandi dimensioni per testare l'efficacia di specifici farmaci in diverse condizioni di dolore cronico hanno prodotto risultati negativi, nonostante vi fossero risultati incoraggianti negli studi preclinici (Dworkin et al., 2014; Dworkin et al., 2012; Attal et al., 2011). Questo è stato rilevato non solo per i trattamenti medici abituali, ma anche per gli interventi di tipo psicologico. Ad esempio, una recente

metanalisi Cochrane (Williams et al., 2020) sui trattamenti psicologici per il dolore cronico negli adulti ha messo in luce che: 1) la CBT sembra avere una bassa efficacia sulla riduzione di dolore, disabilità e distress, anche se con effetti più duraturi nel tempo quando confrontata al solo trattamento medico abituale; 2) non ci sono evidenze sufficienti per valutare l'efficacia degli interventi BT e ACT sul dolore cronico.

È tuttavia possibile che i risultati presenti in letteratura sui trattamenti attualmente disponibili per il dolore cronico, piuttosto che una netta mancanza di efficacia, indichino la presenza di una sostanziale eterogeneità tra i pazienti che non permette di osservare gli esiti positivi degli interventi in alcuni sottogruppi di individui. È ormai noto che la variabilità interindividuale nel determinare l'esito dei trattamenti (anche per quelli più efficaci) è estremamente ampia (Dworkin et al., 2014; Dworkin et al., 2012; Attal et al., 2011). Meccanismi fisiopatologici specifici e caratteristiche individuali del paziente possono interagire a diversi livelli, portando a marcate variazioni tra soggetto e soggetto negli effetti del trattamento (Edwards et al., 2018). Inoltre, la letteratura ha mostrato che la variabilità nella manifestazione fenotipica del dolore è maggiore tra diversi pazienti che tra diverse categorie diagnostiche (ad es., Baron & Dickenson, 2014; Baron et al., 2012; Attal et al., 2008). Questo significa che l'eziologia della patologia e l'efficacia nel suo trattamento sono basati più su un livello individuale (caratteristiche dell'individuo) che sul livello della malattia (identificare il paziente solo con la sua patologia). Complessivamente, questo stato dell'arte ha portato alla necessità di sviluppare terapie del dolore sempre più personalizzate, nell'ambito di quella che viene definita medicina di precisione (Baron & Dickenson, 2014; Dworkin et al., 2014; Reimer et al., 2014). La medicina di precisione si pone l'obiettivo di individuare una terapia personalizzata per il paziente, usando algoritmi basati sull'evidenza empirica e che permettono di scegliere gli interventi ottimali, o combinazioni di interventi, per ogni singolo paziente, andando presumibilmente a migliorare sia l'assistenza clinica al paziente che l'individuazione di nuovi trattamenti efficaci negli studi RCT. Tuttavia, prima di poter implementare approcci terapeutici altamente specifici, è necessario identificare le caratteristiche dei pazienti (o dei sottogruppi di pazienti) che aumentano o diminuiscono la risposta ad un dato trattamento.

Una delle sfide per la ricerca sul dolore cronico consiste proprio nell'identificare le caratteristiche fenotipiche più predittive della variazione individuale alla risposta sia alla terapia antalgica che degli interventi psicologico-clinici, incluse caratteristiche dei sintomi, processi di modulazione del dolore, fattori genetici e funzionamento psicosociale. Infatti, sebbene si sappia molto sui predittori del dolore cronico e della disabilità ad esso associata, si sa meno sulle caratteristiche individuali che predicono le risposte al trattamento del dolore (Edwards et al., 2018).

## CAPITOLO 2.

### MATERIALI E METODI

#### 2.1 Obiettivi e ipotesi

L'obiettivo generale di questo studio longitudinale prospettico è stato quello di indagare, in un campione di pazienti con dolore cronico, se e in che misura la qualità di vita, i sintomi di distress, l'autoefficacia, la catastrofizzazione, l'alessitimia e le caratteristiche di personalità fossero in grado di predire la risposta al trattamento medico abituale (*treatment as usual*, TAU) offerto in attività cliniche ambulatoriali di terapia antalgica.

Più nello specifico, gli obiettivi primari dello studio e le relative ipotesi sono stati:

- (1) valutare le differenze tra pazienti migliorati e non migliorati (definiti sulla base della percentuale di cambiamento dell'intensità del dolore dal pre- al post-trattamento) su variabili sociodemografiche (età, genere, istruzione, occupazione, stato civile), mediche (classe diagnostica, durata di malattia) e psicologico-cliniche (qualità di vita, sintomi di distress, catastrofizzazione, autoefficacia, alessitimia, caratteristiche di personalità);
  - (a) ci aspettavamo che, rispetto ai pazienti migliorati, i pazienti non migliorati avrebbero riportato più alti livelli di distress, catastrofizzazione, alessitimia, problemi clinici e più bassi livelli di qualità di vita ed autoefficacia sia pre- che post- trattamento;
- (2) identificare le variabili psicologico-cliniche associate all'intensità del dolore (considerato come *outcome primario*), all'interferenza del dolore e alla qualità di vita fisica e mentale (considerati come *outcome secondari*) sia al pre- che al post-trattamento;
  - (b) è stato ipotizzato che peggiori livelli di intensità del dolore, interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale sarebbero stati associati ad un peggiore quadro psicologico-clinico (più alti livelli di distress, catastrofizzazione, alessitimia, problemi emotivi/comportamentali e più bassi livelli di autoefficacia) sia al pre- che al post-trattamento;



- (3) valutare se il miglioramento dell'intensità del dolore al post-trattamento potesse essere previsto indipendentemente dalle variabili psicologico-cliniche, controllando per le variabili di interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale;
- (4) valutare se i livelli di interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale al post-trattamento potessero essere previsti indipendentemente dalle variabili psicologico-cliniche, controllando per il livello di intensità del dolore al post-trattamento;
- (c) complessivamente, ci aspettavamo che lo stato psicologico dei pazienti pre- e post-trattamento avrebbe predetto sia intensità del dolore che interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale al post-trattamento.

Gli obiettivi secondari dello studio sono stati:

- (1) valutare gli effetti del TAU sulle variabili psicologico-cliniche nel tempo;
  - (a) ci aspettavamo una riduzione del dolore e un generale miglioramento della qualità di vita e dei sintomi di distress dopo il trattamento;
- (2) identificare profili di pazienti migliorati e non migliorati dopo il trattamento, definiti sia sulla base del cambiamento dell'intensità del dolore (*outcome primario*) che dei livelli di interferenza del dolore e della qualità di vita fisica e mentale (*outcome secondari*) al post-trattamento;
  - (b) è stato ipotizzato che pazienti con un miglioramento rilevante dell'intensità del dolore avrebbero riportato anche migliori livelli di interferenza del dolore e qualità di vita al post-trattamento, permettendo l'identificazione di un gruppo omogeneo.

## **2.2 Materiali e metodi**

### *2.2.1 Partecipanti*

Per la realizzazione del progetto, è stato reclutato un campione consecutivo di 150 pazienti ambulatoriali con diagnosi di dolore cronico, afferenti all'ASL 2 della regione Abruzzo. Dei 150 pazienti reclutati e inclusi nella valutazione al T1, 49 (32.6%) hanno

rifiutato di partecipare alla valutazione al T2 (principalmente a causa di mancanza di tempo e/o indisponibilità a partecipare alla valutazione post-trattamento), lasciando un campione finale di 101 pazienti (67.4%). I dati sono stati raccolti da Gennaio 2018 a Gennaio 2020 presso il Centro Hub regionale di Terapia del Dolore e presso il Centro Cefalee, Fibromialgia e Dolore Muscoloscheletrico dell'Ospedale Ss. Annunziata di Chieti.

Per massimizzare la validità ecologica dello studio, sono stati reclutati tutti i pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni con diagnosi di dolore cronico. I criteri di esclusione sono stati: la presentazione di un dolore acuto (ovvero, un dolore di durata inferiore a 3 mesi), la comorbilità con patologie sistemiche gravi (come attuale diagnosi di cancro, patologie cardiache ischemiche e qualsiasi altra patologia medica che potesse interferire con la sintomatologia dolorosa), la comorbilità con psicopatologia severa (come disturbi dell'umore di livello grave, alterazioni psicotiche e/o melanconia psicotica grave e disturbi dello spettro schizofrenico), stato di gravidanza, difficoltà di comprensione dell'italiano, livello di istruzione inferiore a 5 anni.

### 2.2.2 Procedura

È stato condotto uno studio longitudinale prospettico osservazionale *within-subjects*.

I partecipanti sono stati reclutati durante la loro prima visita medica (*pre-trattamento*, T1), anche se non in prima diagnosi, e sono stati rivalutati a distanza di 3 mesi dalla fine del trattamento (*post-trattamento*, T2), ovvero una durata standard definita dal medico in base alla valutazione tipica del decorso clinico della sintomatologia.

Tutti i pazienti stavano iniziando una terapia antalgica (TAU), valutata caso per caso a seconda della tipologia di dolore da trattare e delle sue cause, che poteva comprendere somministrazione di farmaci (ad esempio, antinfiammatori non steroidei, farmaci oppioidi, antidepressivi, anticonvulsivanti), trattamento chirurgico o post-chirurgico e/o attività riabilitativa.

All'arruolamento, i pazienti sono stati sottoposti a: (1) visita medica di screening diagnostico e indicazione al trattamento, effettuata da un'equipe di medici esperti; (2)

colloquio psicologico di raccolta dati anamnestici e di patologia e somministrazione del protocollo di ricerca, effettuata da psicologi clinici esperti.

Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato scritto per la partecipazione allo studio. Lo studio è stato progettato e realizzato in accordo con la Dichiarazione della *World Medical Association* di Helsinki e con le sue successive revisioni (General Assembly of the World Medical Association, 2013) e approvato dal Comitato Etico del Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute dell'Università Sapienza di Roma (Prot. n. 0000648).

### 2.2.3 Strumenti

Per la costruzione del protocollo di ricerca, sono stati usati questionari *self-report* per la misurazione dei livelli di dolore (*Brief Pain Inventory*), qualità di vita (*Short Form Health Survey – 12*), sintomi di ansia e depressione (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), sintomi somatici (*Patient Health Questionnaire – 15*), autoefficacia nella gestione del dolore (*Pain Self-efficacy Questionnaire*), catastrofizzazione del dolore (*Pain Catastrophizing Scale*), alessitimia (*Toronto Alexithymia Scale – 20*) e delle caratteristiche di personalità (*Personality Assessment Screener*) (cfr. **Box** riassuntivo a fine paragrafo, pag. 57).

Tutti i questionari sono stati somministrati sia al pre- che al post-trattamento, assumendo che anche dimensioni di personalità relativamente stabili (ad esempio, l'alessitimia, la catastrofizzazione del dolore, l'autoefficacia o alcune caratteristiche comportamentali ed emotive) potrebbero variare in base dell'andamento dei sintomi di dolore.

#### 2.2.3.1 Dati sociodemografici e medici

Per la raccolta dei dati anamnestici è stata utilizzata un'intervista semi-strutturata costruita ad-hoc. I dati sociodemografici includevano: età, genere, anni di istruzione, tipo di occupazione e stato civile. Per raccogliere le informazioni mediche sulla diagnosi di dolore cronico, sulla classificazione diagnostica del dolore cronico e sulla durata di malattia (ovvero, il numero di anni dalla prima diagnosi) sono state usate le cartelle cliniche dei pazienti. In accordo con le linee guida della IASP (Merskey & Bogduk,

1994), la diagnosi di dolore cronico comprendeva tutti i pazienti che presentavano un dolore persistente o recidivo di durata superiore a 3 mesi o che superava il tempo previsto per la guarigione. È stata inoltre usata la classificazione dell'ICD-11, sviluppata dalla task force della IASP, per classificare e distinguere le diverse sindromi di dolore cronico in primario e secondario (Treede et al., 2019; World Health Organization, 2019).

### 2.2.3.2 Valutazione del dolore

La percezione di dolore è stata valutata usando il *Brief Pain Inventory* (BPI; Cleeland & Ryan, 1994), uno strumento *self-report* che permette di misurare e quantificare il dolore clinico. Basato sull'assunto che il dolore è multidimensionale, il BPI è composto da due scale che misurano: (1) l'intensità soggettiva del dolore (BPI-severity, BPI-SEV) nelle ultime 24 ore e (2) l'interferenza del dolore nelle attività di vita quotidiana (BPI-interference, BPI-INT) nelle ultime 24 ore. La scala BPI-SEV è composta da 4 item valutati su una scala Likert a 11 punti che va da 0 (= "nessun dolore") a 10 (= "dolore più forte che puoi immaginare"), con un range di punteggio che va da 0 a 40. La scala BPI-INT è composta da 7 item valutati su una scala Likert a 11 punti che va da 0 (= "il dolore non interferisce") a 10 (= "il dolore interferisce completamente") con un range di punteggio che va da 0 a 70. Per entrambe le scale, punteggi più alti indicano maggiori livelli di intensità e interferenza del dolore (vedi **Tabella 2.1**).

**Tabella 2.1** Descrizione dei livelli bassi e alti delle due scale del BPI.

Scala	Punteggi molto bassi	Punteggi molto alti
<b>BPI-SEV</b>	Intensità del dolore percepita come bassa o assente.	Intensità del dolore percepita come alta o molto alta.
<b>BPI-INT</b>	Interferenza del dolore nelle attività quotidiane percepita come bassa o assente: nessuna o poche ricadute del dolore su livello di attività generale, deambulazione, sonno, umore, lavoro, relazioni sociali e piacere di vivere.	Interferenza del dolore nelle attività quotidiane percepita come invalidante: alta ricaduta del dolore su livello di attività generale, deambulazione, sonno, umore, lavoro, relazioni sociali e piacere di vivere.

*Note:* BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference

Il BPI è stato progettato e sviluppato a cavallo tra gli anni '80 e '90 con l'obiettivo di costruire una scala che richiedesse un tempo breve per la compilazione, che fosse di facile comprensione per i pazienti e facilmente traducibile per i pazienti non di lingua inglese e che misurasse non solo la gravità del dolore (considerata come *dimensione sensoriale* del dolore), ma anche la percezione di come il dolore interferisce con la vita quotidiana (considerata come *dimensione reattiva* del dolore). Infatti, indagini basate su interviste fatte a pazienti con dolore da cancro (Cleeland, 1989; Cleeland, 1984) avevano rilevato che i questionari per la misurazione del dolore già esistenti (come il *McGill Pain Questionnaire*; Melzack, 1975) sembravano essere troppo complessi e troppo lunghi, rendendoli eccessivamente impegnativi per pazienti con alti livelli di dolore. Per questo motivo, con il sostegno del *National Cancer Institute* (NCI) e della *World Health Organization* (WHO), il *Pain Research Group* della Scuola di Medicina e Salute pubblica dell'Università del Wisconsin, sotto la direzione di Charles S. Cleeland, ha intrapreso un programma per testare e sviluppare misure di autovalutazione del dolore oncologico e applicarle a studi sul dolore e sul suo trattamento sia negli Stati Uniti che a livello internazionale. Questo strumento è stato quindi originariamente sviluppato nell'ambito del trattamento del dolore da cancro, ma è stato successivamente testato e utilizzato in numerose condizioni non maligne, come l'artrosi, l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla, la neuropatia diabetica e la lombalgia (es., Mendoza et al., 2006; Tan et al., 2004; Keller et al., 2004) e validato in diverse lingue, tra cui quella italiana (Bonezzi et al., 2002; Caraceni et al., 1996), mostrando una buona validità (contenuto, criterio e costruito) e affidabilità (coerenza interna e test-retest) (Cleeland, 2009).

All'interno del campione raccolto per il presente studio, l' $\alpha$  di Cronbach era: .86 (T1) e .93 (T2) per la scala BPI-SEV, .86 (T1) e .93 (T2) per la scala BPI-INT.

#### 2.2.3.8 Valutazione dell'outcome terapeutico

Gli obiettivi del trattamento per il dolore cronico sono numerosi, tuttavia, il più importante è la riduzione dell'intensità del dolore. Le linee guida internazionali coordinate dal gruppo di esperti dell'*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) indicano che una riduzione del 30%

dell'intensità del dolore rispetto al valore di base può essere considerata un obiettivo ottimale del trattamento (Smith et al., 2020). Questa indicazione è basata principalmente sui risultati di uno studio che ha esaminato i dati di dieci studi clinici sulla relazione tra i cambiamenti nell'intensità del dolore e la percezione di miglioramento complessivo in pazienti con diverse diagnosi di dolore cronico (Farrar et al., 2001). I risultati, confermati anche da studi successivi (ad es., Ferrar et al., 2006; ten Klooster et al., 2006; Robinson et al., 2005; Salaffi et al., 2004), hanno mostrato che una riduzione dell'intensità del dolore pari al 10-20% viene considerata come “minima” dai pazienti su una scala di percezione di miglioramento, una riduzione del 30% corrisponde a ciò che i pazienti considerano un miglioramento “importante”, mentre una riduzione del 50% o più è considerata un miglioramento “sostanziale”. È stato inoltre evidenziato che la soglia del 30% di riduzione dell'intensità del dolore fornisce essenzialmente la stessa sensibilità e specificità di valori più alti ed è pertanto appropriata per l'interpretazione dei risultati di studi clinici sulla terapia del dolore cronico.

Nel presente studio, la riduzione dell'intensità del dolore  $\geq 30\%$  è stata usata come valore soglia per classificare i pazienti in gruppi di migliorati e non migliorati dopo il trattamento. Questa riduzione è generalmente espressa come percentuale di variazione ( $\Delta$ ) dell'intensità del dolore dal pre- (T1) al post-trattamento (T2) ed è calcolata come segue:

$$\Delta BPI-SEV = [(dolore\ iniziale - dolore\ attuale)/(dolore\ iniziale)] \times 100$$

Pertanto, in questo studio, la percentuale di variazione dal T1 al T2 dei punteggi ottenuti alla scala BPI-SEV è stata considerata come la misura di outcome primario.

### 2.2.3.3 Valutazione della qualità di vita

La qualità di vita è stata valutata usando lo *Short Form Health Survey – 12* (SF-12) (Ware et al., 1996), questionario *self-report* che permette di descrivere lo stato di salute relativo al funzionamento generale e al benessere sulla base di due scale: (1) la componente di salute fisica (*Physical Component Summary*, SF-PCS) e (2) la componente di salute mentale (*Mental Component Summary*, SF-MCS). Ogni scala è composta da 12 item, i cui punteggi vengono standardizzati (pesati e aggregati con l'aggiunta di una costante,

usando dei coefficienti di regressione basati sulla popolazione generale americana) per produrre un punteggio totale compreso tra 0 e 100. Per entrambe le scale, punteggi più alti indicano una migliore qualità di vita (vedi **Tabella 2.2**).

**Tabella 2.2** Descrizione dei livelli bassi e alti delle due scale del SF-12 (adattato da Apolone et al, 2005, p. 14).

<b>Scala</b>	<b>Punteggi molto bassi</b>	<b>Punteggi molto alti</b>
<b>SF-PCS</b>	Salute fisica percepita come scadente: limitazioni nella cura di sé e nelle attività fisiche e sociali, importante dolore fisico, frequente stanchezza.	Salute fisica percepita come eccellente: assenza di limitazioni fisiche o disabilità, benessere generale, elevata vitalità.
<b>SF-MCS</b>	Salute mentale percepita come scadente: frequente disagio psicologico, importante disabilità sociale e personale dovuta a problemi emotivi.	Salute mentale percepita come eccellente: attitudine psicologica positiva, assenza di disagio psicologico e limitazioni nelle attività sociali e personali.

*Note:* SF-PCS = Short Form - Physical Component Summary; SF-MCS = Mental Component Summary

Il questionario SF-12 nasce come versione abbreviata dello Short Form Health Survey – 36 (SF-36) sviluppato e perfezionato prima negli Stati Uniti e successivamente a livello internazionale (Ware et al., 1993). Progettato per valutare la percezione soggettiva sullo stato di salute fisica e mentale dell'individuo, il SF-36 è composto da 36 item e otto sottoscale che esplorano diverse dimensioni del benessere inteso in senso biopsicosociale (attività fisica, ruolo e salute fisica, ruolo e stato emotivo, salute mentale, dolore fisico, salute generale, vitalità e attività sociali). Successivamente, diversi studi hanno verificato che le informazioni raccolte attraverso le otto sottoscale erano sintetizzabili in soli due indici. Il primo relativo alla componente fisica (PCS-36) e il secondo relativo alla componente mentale (MCS-36) della salute (Bullinger, Alonso, Apolone et al 1998; Ware, Gandek, Kosinski et al 1998; Ware, Kosinski, Keller 1994). Questi due indici spiegavano più dell'80% della varianza attribuibile alle otto scale di origine e hanno gettato le basi per la costruzione di una forma abbreviata del questionario SF-36. Partendo dai 36 item del SF-36, sono stati selezionati 10 item che spiegavano circa il 90% della varianza di PCS-36 e MCS-36 e sono stati aggiunti altri due item utili per completare la descrizione delle otto scale originarie. È stato così sviluppato il SF-12 nella sua versione attuale (Ware et al., 1996), successivamente

tradotto e validato in numerosi Paesi tra cui l'Italia (Gandek et al., 1998), mostrando buone proprietà psicometriche come buona validità (contenuto, criterio e costruito) e affidabilità (coerenza interna e test-retest).

All'interno del campione raccolto per il presente studio, l' $\alpha$  di Cronbach era: .80 (T1) e .80 (T2) per la scala SF-PCS, .60 (T1) e .60 (T2) per la scala SF-MCS.

#### 2.2.3.4 Valutazione del distress

I sintomi di distress sono stati valutati usando due strumenti: (1) l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) per il distress emotivo e (2) il *Patient Health Questionnaire – 15* (PHQ-15) per i sintomi somatici del distress.

L'HADS (Zigmond & Snaith, 1983) è uno strumento *self-report* sviluppato per valutare la presenza di stati ansiosi e depressivi, ovvero le due espressioni di stress emotivo più comuni, in pazienti con problemi di salute fisica. Il questionario è composto da 14 item e due scale che forniscono punteggi separati: (1) la scala dell'ansia (*HADS-anxiety*, HADS-A) e (2) la scala della depressione (*HADS-depression*, HADS-D). Ogni scala è composta da sette item valutati su una scala Likert a 4 punti che va da 0 (= "per niente", assenza di sintomi) a 3 (= "molto", presenza definita di sintomi), con un range di punteggio che va da 0 a 21. Per ciascuna delle affermazioni viene chiesto al paziente di segnare quale fra le quattro possibili opzioni descrive meglio il suo stato emotivo, facendo riferimento all'ultima settimana. Secondo i dati normativi (Bjelland et al., 2002), punteggi minori o uguali a 7 sono considerati normali, punteggi compresi tra 8 e 10 sono considerati borderline e punteggi superiori o uguali a 11 sono considerati indicativi della presenza clinicamente significativa di ansia o depressione (vedi **Tabella 2.3**).

Originariamente progettato per lo screening dei disturbi emotivi di pazienti in setting non psichiatrici, l'HADS è uno strumento ampiamente utilizzato per la valutazione del distress emotivo in setting medici (come dolore cronico, oncologia, lesioni cerebrali, medicina generale) (es., LoMartire et al., 2020; Annunziata et al., 2020; Schönberger & Ponsford, 2010). Poiché è specifico per pazienti con un'ampia gamma di malattie organiche, questo strumento non valuta i correlati somatici del distress (ad esempio, insonnia, mal di testa, mancanza di appetito) che potrebbero essere causati dalla malattia stessa piuttosto che essere espressione di disagio emotivo (Bjelland et al., 2002;



Herrmann, 1997; Snaith & Zigmond, 1994; Zigmond & Snaith, 1983). Inoltre, per migliorare la sua sensibilità alle condizioni mediche, l'HADS non valuta le forme gravi e croniche di psicopatologia e si configura come una misura di stato più che di tratto. Pertanto, il suo uso non è raccomandato per la valutazione dei disturbi mentali. Le sue caratteristiche di specificità per pazienti con malattia organica, rapidità nella somministrazione e buone proprietà psicometriche (ad esempio, Brennan et al., 2010; Luckett et al., 2010; Bjelland et al., 2002) lo hanno reso uno strumento di elezione per la pratica clinica in ospedale, tradotto e validato in numerose lingue, tra cui l'italiano (Iani et al., 2014; Costantini et al., 1999).

**Tabella 2.3** Descrizione dei livelli bassi, moderati e alti delle due scale dell'HADS.

<b>Scala</b>	<b>Punteggi bassi</b> (range = 0-7)	<b>Punteggi borderline</b> (range = 8-10)	<b>Punteggi alti</b> (range = 11-21)
<b>HADS-A</b>	Assenza di sintomi di ansia: tendenza a sentirsi tranquilli e rilassati, nessuna o poche sensazioni di preoccupazione, irrequietezza o panico.	Presenza moderata di sintomi ansiosi: condizione che potrebbe potenzialmente evolvere in senso psicopatologico.	Presenza clinicamente rilevante di sintomi ansiosi: forti sensazioni di tensione, preoccupazione, irrequietezza o panico, difficoltà a sentirsi tranquilli e rilassati.
<b>HADS-D</b>	Assenza di sintomi di depressione: tendenza a sentirsi energici, appagati e ottimisti, nessuna o poche sensazioni di mancanza di interesse o piacere.	Presenza moderata di sintomi depressivi: condizione che potrebbe potenzialmente evolvere in senso psicopatologico.	Presenza clinicamente rilevante di sintomi depressivi: forti sensazioni di umore depresso, rallentamento, mancanza di energia, interesse o piacere.

*Note:* HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression

La valutazione del distress è stata integrata con l'uso del PHQ-15 (Kroenke et al., 2002), strumento *self-report* che misura la presenza di 15 sintomi somatici che rappresentano oltre il 90% dei disturbi fisici riportati in ambito ambulatoriale (ad esempio, sintomi gastro-intestinali, cardiovascolari, muscolo-scheletrici). Viene chiesto al paziente di valutare, su una scala Likert a 3 punti, quanto si è sentito disturbato da ciascun sintomo

nell'ultimo mese scegliendo tra 0 (= “per niente”), 1 (= “un po'”) e 2 (= “molto”). Il punteggio finale può variare su un range che va da 0 a 30. I punteggi di 5, 10, 15, rappresentano i cutoff-point per la gravità bassa, media e alta dei sintomi somatici. Nello specifico, punteggi compresi tra 0 e 4 indicano assenza di sintomi, punteggi compresi tra 5 e 9 indicano bassi livelli di sintomi, punteggi compresi tra 10 e 14 indicano una gravità di livello moderato e punteggi compresi tra 15 e 30 indicano gravi livelli di sintomi somatici (vedi **Tabella 2.4**).

**Tabella 2.4** Descrizione dei livelli bassi, medi e alti del PHQ-15.

<b>Scala</b>	<b>Punteggi bassi</b> (cutoff = 5)	<b>Punteggi medi</b> (cutoff = 10)	<b>Punteggi alti</b> (cutoff = 15)
<b>PHQ-15</b>	Sintomi somatici bassi o assenti: i sintomi sono del tutto assenti o poco presenti, non compromettono la salute fisica e non creano disagio.	Gravità moderata di sintomi somatici: compromissione della salute fisica, numero moderato di sintomi somatici che creano disagio.	Presenza clinicamente rilevante di sintomi: notevole compromissione della salute fisica, presenza di un numero elevato di sintomi somatici che creano disagio significativo.

*Note:* PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15

Il PHQ-15 è stato progettato con l'obiettivo di sviluppare una scala per la valutazione dei sintomi somatici che fosse ben consolidata, che (a differenza dei questionari già esistenti) fosse testata su popolazioni mediche e non psichiatriche, che richiedesse un tempo breve per la compilazione, che non focalizzasse l'attenzione solo sul concetto di disturbo somatoforme (che rappresenta solo una parte della casistica clinicamente rilevante nell'ambito delle cure primarie) e che permettesse di valutare non solo il numero ma anche la gravità dei sintomi presentati dal paziente (Kroenke, 2002). Nasce come sottoscala della versione completa del *Patient Health Questionnaire* (PHQ) (Spitzer et al., 1999), forma *self-report* del *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD), che valuta i sintomi di otto disturbi mentali basati sulla classificazione diagnostica del DSM. Il PHQ-15 può essere somministrato come scala indipendente e separata. È uno strumento ampiamente utilizzato in diversi contesti sanitari (Kroenke et al., 2010), validato e tradotto in numerose lingue (per la versione italiana vedi Fossati et al., 2015).

All'interno del campione raccolto per il presente studio, l' $\alpha$  di Cronbach era: .69 (T1) e .72 (T2) per la scala HADS-A, .83 (T1) e .87 (T2) per la scala HADS-D, .80 (T1) e .80 (T2) per il PHQ-15.

### 2.2.3.5 Valutazione degli aspetti dolore-specifici

Nel presente studio sono stati valutati due aspetti legati in modo specifico al dolore: (1) l'autoefficacia nella gestione del dolore e (2) la catastrofizzazione del dolore.

L'autoefficacia è stata valutata usando la *Pain Self-efficacy Scale* (PSEQ) (Nicholas, 2007; Nicholas, 1989), strumento *self-report* composto da dieci item che rappresentano diverse attività quotidiane o aspetti generali della vita (ad esempio, lavorare in casa o fuori casa, socializzare con le altre persone, svolgere qualche attività nel tempo libero, raggiungere obiettivi, diventare gradualmente più attivi). Per ogni item, al paziente viene chiesto di valutare quanto si sente sicuro di svolgere queste attività, nonostante la presenza di dolore. Gli item sono valutati su una scala Likert a 7 punti che va da 0 (= "per niente") a 6 (= "completamente"). Il punteggio totale del questionario può variare su un range che va da 0 a 60, con punteggi più alti che indicano una maggiore autoefficacia del dolore (vedi **Tabella 2.5**).

**Tabella 2.5** Descrizione dei livelli bassi e alti del PSEQ.

Scala	Punteggi molto bassi	Punteggi molto alti
<b>PSEQ</b>	Basso senso di autoefficacia: il paziente non si sente capace di gestire e sopportare il dolore e non si sente sicuro di poter condurre uno stile di vita relativamente normale nonostante il dolore.	Alto senso di autoefficacia: il paziente si sente capace di gestire e sopportare il dolore nella maggior parte delle situazioni e si sente sicuro di poter condurre uno stile di vita relativamente normale nonostante il dolore.

*Note:* PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire

Il PSEQ è stato inizialmente sviluppato per valutare l'autoefficacia in un campione di pazienti ricoverati con lombalgia cronica ed è stato presentato per la prima volta nel 1989 da M.K. Nicholas alla conferenza annuale della *British Psychological Society* (Nicholas, 1989). Solo successivamente è stato standardizzato e validato in un ampio campione di pazienti con dolore cronico eterogeneo, mostrando buone proprietà psicometriche

(Nicholas, 2007). Progettato con l'obiettivo di superare alcuni dei limiti presentati dalle precedenti scale per la valutazione dell'autoefficacia in pazienti con dolore (ad es., Lorig et al., 1989), il PSEQ è focalizzato sull'importanza di valutare esplicitamente quanto il paziente si sente in grado di eseguire diverse attività nonostante la presenza di dolore, tenendo in considerazione che la sfida per questi pazienti è quella di poter condurre una vita il più normale possibile nonostante la sofferenza. Molti dei questionari precedenti, infatti, non chiedevano in modo esplicito al paziente di prendere in considerazione il proprio dolore quando descrivevano la propria fiducia nello svolgimento di specifiche attività e questo rendeva le risposte agli item alquanto artificiose e di difficile interpretazione. Altri questionari (es., Altaimer et al., 1993), invece, prendevano in considerazione attività troppo specifiche e non rilevanti per molte persone (come spalare la neve oppure rastrellare le foglie). Il PSEQ ha invece preso in considerazione attività più generali, che potessero avere un'applicabilità più ampia nel contesto del dolore cronico. Per questi motivi questo strumento ha avuto un'ampia diffusione, è stato utilizzato in diversi contesti clinici ed è stato tradotto e validato in numerose lingue e popolazioni, tra cui quella italiana (Chiarotto et al., 2014), dimostrando una soddisfacente validità e affidabilità.

La catastrofizzazione del dolore è stata valutata usando la *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) (Sullivan et al., 1995), uno strumento *self-report* composto da 13 item che permette di indagare tre dimensioni della catastrofizzazione attraverso tre sottoscale: (1) la sensazione di impotenza (PCS-*helplessness*, PCS-H), ad esempio: “non c'è nulla che posso fare per ridurre l'intensità del dolore”; (2) la tendenza ad amplificare il dolore (PCS-*magnification*; PCS-M), ad esempio: “temo che qualcosa di serio possa accadermi”; (3) la tendenza a pensare in modo ruminativo al dolore (PCS-*ruminatio*n; PCS-R), ad esempio: “continuo a pensare a quanto il dolore mi provochi sofferenza”. Le istruzioni del PCS chiedono al paziente di riflettere sull'esperienza di dolore e indicare la frequenza con cui sperimenta i pensieri o i sentimenti elencati nelle affermazioni del questionario. Le tre sottoscale sono rispettivamente composte da 6 (PCS-H), 3 (PCS-M) e 4 (PCS-R) item valutati su una scala Likert a 5 punti che va da 0 (= “mai”) a 4 (= “sempre”). Il PCS fornisce anche un punteggio totale (PCS-tot), con un range che varia tra 0 e 52. Punteggi maggiori o uguali a 30 rappresentano livelli clinicamente rilevanti di catastrofizzazione (Sullivan, 2009) (vedi **Tabella 2.6**).

**Tabella 2.6** Descrizione dei livelli medio-bassi e medio-alti del PCS-tot e delle sue sottoscale.

<b>Scala</b>	<b>Punteggi medio-bassi</b> (PCS-tot < 30)	<b>Punteggi medio-alti</b> (PCS-tot ≥ 30)
<b>PCS-tot</b>	Tendenza a vivere il dolore con un'impostazione mentale positiva: senso di speranza, dolore vissuto come affrontabile e non intrusivo.	Tendenza a vivere il dolore con un'impostazione mentale esageratamente negativa: senso di impotenza, dolore vissuto come minaccioso e intrusivo.
<b>PCS-H</b>	Il paziente tende a sentirsi fiducioso e capace di affrontare il dolore.	Il paziente tende a sentirsi impotente e incapace di affrontare il dolore.
<b>PCS-M</b>	Il paziente riesce a tollerare la percezione di minaccia di uno stimolo doloroso.	Il paziente tende ad amplificare la percezione di minaccia legata ad uno stimolo doloroso.
<b>PCS-R</b>	Il paziente riesce a prevenire o inibire i pensieri correlati al dolore.	Il paziente ha difficoltà a controllare o inibire i pensieri correlati al dolore.

*Note:* PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; PCS-H = Pain Catastrophizing Scale – Helplessness; PCS-M = Pain Catastrophizing Scale – Magnification; PCS-R = Pain Catastrophizing Scale – Rumination

Il PCS è stato sviluppato nel 1995 presso il Centre for Research on Pain and Disability della McGill University con l'obiettivo di facilitare la ricerca sui meccanismi attraverso i quali la catastrofizzazione impatta sull'esperienza di dolore. Gli item del PCS sono basati su precedenti ricerche sperimentali e cliniche sul pensiero catastrofico in relazione all'esperienza di dolore (Chaves e Brown, 1987; Rosenstiel e Keefe, 1983; Spanos et al., 1979). Ad oggi, il PCS è considerato il *gold-standard* tra gli strumenti *self-report* per valutare la catastrofizzazione del dolore. La sua solida struttura fattoriale e le sue buone proprietà psicometriche sono state ampiamente dimostrate (ad es., Lamé et al., 2008; Van Damme et al., 2002; Osman et al., 2000) ed è stato tradotto e validato in diverse lingue (per la validazione italiana vedi Monticone et al., 2012).

All'interno del campione raccolto per il presente studio, l' $\alpha$  di Cronbach era di .93 (T1) e .92 (T2) per il PSEQ e di .90 (T1) e .94 (T2) per il PCS-tot.

#### 2.2.3.6 Valutazione dell'alessitimia

L'alessitimia è stata valutata usando la *Toronto Alexithymia Scale – 20* (TAS-20; Bagby et al., 1994a), questionario *self-report* composto da 20 item e tre sottoscale che misurano tre componenti chiave dell'alessitimia: (1) la difficoltà ad identificare le emozioni e discriminarle dalle sensazioni corporee di attivazione emotiva (*difficulty identifying feelings*, DIF); (2) la difficoltà a comunicare le proprie emozioni e descriverle alle altre persone (*difficulty describing feelings*, DDF); (3) il pensiero orientato più sugli eventi esterni (come fatti, persone, luoghi), che sulle esperienze interne (*externally oriented thinking*, EOT). Le sottoscale della TAS-20 sono rispettivamente composte da 7 (DIF), 5 (DDF) e 8 (EOT) item. Ai partecipanti viene chiesto di valutare il loro grado di accordo con le diverse affermazioni del test, che riguardano il modo in cui le persone reagiscono alle situazioni e come vedono la vita in generale, su una scala Likert a 5 punti che va da 1 (= “fortemente in disaccordo”) a 5 (= “fortemente d'accordo”). La TAS-20 fornisce anche un punteggio totale (TAS-tot), con un range che varia tra 20 e 100. Punteggi maggiori o uguali a 61 indicano la presenza di alti tratti Alessitimici (vedi **Tabella 2.7**).

La TAS-20 è stata sviluppata nel tentativo di migliorare le proprietà psicometriche della versione originale a 26 item della *Toronto Alexithymia Scale* (TAS-26). Uno degli obiettivi principali degli autori è stato quello di progettare uno strumento che fornisse una metrica comune, affidabile e valida del costrutto di Alessitimia che potesse essere impiegata in vari contesti clinici e di ricerca. Come evidenziato dagli stessi autori dello strumento (Bagby et al., 2020), sono ormai trascorsi 27 anni da quando il *Journal of Psychosomatic Research* ha pubblicato i due articoli che riportavano lo sviluppo e la validazione della TAS-20 (Bagby et al., 1994a; Bagby et al., 1994b). In questo lungo periodo, questa scala è diventata la più frequentemente usata e diffusa a livello mondiale per valutare il costrutto dell'alessitimia ed è stata tradotta in ben trenta lingue diverse, tra cui quella italiana (Bressi et al., 1996). Ad oggi, si è accumulato un ampio corpus di ricerche a sostegno di validità, affidabilità e struttura fattoriale di questa scala, comprese

le evidenze a sostegno della validità convergente e discriminante che sono risultate coerenti con le formulazioni teoriche e con la definizione originale del costrutto di alessitimia (Bagby et al., 2020). Per questi motivi, la TAS-20 è considerata il *gold-standard* tra gli strumenti *self-report* per la valutazione dell'alessitimia.

All'interno del campione raccolto per il presente studio, l' $\alpha$  di Cronbach per la TAS-tot era di .80 (T1) e .83 (T2).

**Tabella 2.7** Descrizione dei punteggi della TAS-tot e delle sue sottoscale.

<b>Scala</b>	<b>Screening negativo (TAS-tot &lt; 61)</b>	<b>Screening positivo (TAS-tot <math>\geq</math> 61)</b>
<b>TAS-tot</b>	Bassi tratti alessitimici: capacità di elaborare cognitivamente gli affetti.	Alti tratti alessitimici: difficoltà nell'elaborare cognitivamente gli affetti.
<b>TAS-DIF</b>	Capacità di riconoscere i sentimenti e i correlati corporei che accompagnano l'attivazione emotiva.	Difficoltà nel distinguere tra i sentimenti e le sensazioni fisiche che accompagnano le emozioni.
<b>TAS-DDF</b>	Capacità di comunicare i propri sentimenti e parlare con gli altri delle proprie emozioni.	Difficoltà nell'usare il linguaggio verbale per comunicare agli altri i propri sentimenti e stati interni.
<b>TAS-EOT</b>	Capacità di pensare e riflettere non solo in termini concreti, ma anche in termini di vissuti ed esperienze interne.	Tendenza a concentrarsi su dettagli concreti e fattuali della realtà esterna e ad evitare le sfumature della vita emotiva.

*Note:* TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; TAS-DIF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Identifying Feelings; TAS-DDF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Describing Feelings; TAS-EOT = Toronto Alexithymia Scale – Externally-Oriented Thinking

### 2.2.3.7 Valutazione delle caratteristiche di personalità

La valutazione di potenziali problemi emozionali e comportamentali è stata effettuata usando il *Personality Assessment Screener* (PAS; Morey, 1997), questionario *self-report* che permette di ottenere un breve screening dei principali problemi clinici trattati nel *Personality Assessment Inventory* (PAI; Morey, 1991). Il PAS è stato progettato per essere utilizzato come breve strumento di screening in setting sanitari e in servizi per la

salute mentale. È composto da 22 item e 10 sottoscale che rappresentano domini distinti di specifiche problematiche cliniche: (1) affettività negativa (*negative affect*, NA), (2) *acting out* (AO), (3) problemi di salute (*health problems*, HP), (4) tratti psicotici (*psychotic features*, PF), (5) ritiro sociale (*social withdrawal*, SW), (6) controllo ostile (*hostile control*, HC), (7) ideazione suicidaria (*suicidal thinking*, ST), (8) alienazione (*alienation*, AN), (9) problemi legati all'alcol (*alcohol problem*, AP), (10) controllo della rabbia (*anger control*, AC) (vedi **Tabella 2.8**).

**Tabella 2.8** Descrizione delle scale PAS (adattato da Morey, 2020, p. 7)

Scala	Descrizione dei punteggi alti (PAS-tot $\geq$ 19)
<b>PAS-tot</b>	Indica la presenza di potenziali problemi emozionali e comportamentali clinicamente significativi.
<b>PAS-NA</b> (3 item)	Suggerisce problemi di distress, esperienza di infelicità e apprensione.
<b>PAS-AO</b> (3 item)	Suggerisce problemi comportamentali associati a impulsività, ricerca di sensazioni, uso di stupefacenti o una combinazione di questi fattori.
<b>PAS-HP</b> (2 item)	Suggerisce la presenza di somatizzazione e preoccupazione per la salute.
<b>PAS-PF</b> (2 item)	Suggerisce rischio di pensieri persecutori e altre manifestazioni psicotiche.
<b>PAS-SW</b> (2 item)	Suggerisce distacco sociale e disagio nelle relazioni intime.
<b>PAS-HC</b> (2 item)	Suggerisce uno stile interpersonale caratterizzato da necessità di controllo.
<b>PAS-ST</b> (2 item)	Suggerisce la presenza di pensieri di morte o suicidio.
<b>PAS-AN</b> (2 item)	Suggerisce fallimento nelle relazioni di supporto e sfiducia/disinteresse nei confronti di tali relazioni.
<b>PAS-AP</b> (2 item)	Suggerisce conseguenze negative correlate all'uso e all'abuso di alcol.
<b>PAS-AC</b> (2 item)	Suggerisce difficoltà nella gestione della rabbia.

*Note:* PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score; PAS-NA = Personality Assessment Screener – Negative Affect; PAS-AO = Personality Assessment Screener – Acting Out; PAS-HP = Personality Assessment Screener – Health Problems; PAS-PF = Psychotic Features; Personality Assessment Screener – PAS-SW = Personality Assessment Screener – Social Withdrawal; PAS-HO = Personality Assessment Screener – Hostile Control; PAS-ST =



Suicidal Thinking; PAS-AN = Personality Assessment Screener – Alienation; PAS-AP = Personality Assessment Screener – Alcohol Problem; PAS-AC = Personality Assessment Screener – Anger Control.

Ai partecipanti viene chiesto di indicare quanto ognuna delle affermazioni riportate nel test sia accurata rispetto a sé stessi su una scala Likert a 4 punti che va da 0 (= “per niente vero”) a 3 (= “assolutamente vero”). Il PAS fornisce un punteggio grezzo totale (PAS-tot) con un range che varia tra 0 e 66 e con punteggi grezzi maggiori o uguali a 19 che indicano la probabilità di manifestare una serie di problematiche clinicamente significative (Morey, 2020). Quando il punteggio PAS totale è elevato, è possibile fare una valutazione sulle specifiche sottoscale che hanno contribuito all’elevazione del punteggio complessivo. Inoltre, poiché il PAS è stato sviluppato per avere come riferimento il PAI, è possibile trasformare i punteggi grezzi del PAS totale e delle sue sottoscale in punti P. I punti P sono punteggi standardizzati sulla base di un campione statunitense (di popolazione sia clinica che generale) che, avendo compilato sia il PAS che il PAI, aveva ottenuto un punteggio grezzo PAS che corrispondeva ad un profilo PAI da cui emergeva la presenza di difficoltà cliniche rilevanti. Un punteggio di 50P alla scala PAS-tot corrisponde al punteggio grezzo cutoff di 19. La standardizzazione italiana del PAS (Morey, 2020) ha validato lo strumento e fornito le norme italiane di riferimento per la trasformazione dei punteggi grezzi in punti P.

All’interno del campione raccolto per il presente studio, l’ $\alpha$  di Cronbach per la PAS-tot era .65 (T1) e .75 (T2).

Box di riepilogo degli strumenti usati al T1 e al T2	
Questionario	Costrutto misurato
Dati sociodemografici e medici	Scheda anamnestica costruita ad-hoc
Intensità e interferenza del dolore	<i>Brief Pain Inventory (BPI)</i>
Qualità di vita fisica e mentale	<i>Short Form Health Survey – 12 (SF-12)</i>
Sintomi di ansia e depressione	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>
Sintomi somatici	<i>Patient Health Questionnaire – 15 (PHQ-15)</i>
Autoefficacia nella gestione del dolore	<i>Pain Self-efficacy Questionnaire (PSEQ)</i>
Catastrofizzazione del dolore (impotenza, amplificazione, ruminazione)	<i>Pain Catastrophizing Scale (PCS)</i>
Alessitimia (dimensioni affettive e dimensione cognitiva)	<i>Toronto Alexithymia Scale – 20 (TAS-20)</i>
Problemi clinici e caratteristiche di personalità	<i>Personality Assessment Screener (PAS)</i>

### 2.3 Analisi statistiche

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando la versione 26.0 di SPSS per Windows. Le statistiche descrittive sono state riportate in termini di media e deviazione standard o in termini di frequenze assolute. Il livello di significatività è stato settato al 95%.

Per effettuare l'analisi dei dati è stata utilizzata seguendo una strategia a più step.

In primo luogo, sono stati analizzati i dati mancanti (*missing data*). Dopo aver eliminato i soggetti con dati mancanti sull'intero protocollo o con dati mancanti in più del 50% del protocollo, è stato eseguito il test di Little *Missing Completely At Random* (MCAR) per testare l'ipotesi che i dati mancanti fossero dovuti a fattori casuali (Little, 1988). Un MCAR test con  $p > .05$  indica che i dati mancanti sono dovuti a fattori completamente casuali. I dati mancanti sono quindi stati sostituiti mediante imputazione delle medie (vedi **Tabella S1**). Successivamente, è stata calcolata la  $\alpha$  di Cronbach per valutare l'affidabilità delle scale usate per costruire il protocollo di ricerca (Cronbach, 1951). Per valutare la distribuzione dei dati, sono stati stimati gli indici di curtosi e asimmetria (West, Finch, & Curran, 1995). Infine, è stata eseguita un'analisi della sensibilità (Faul et al., 2007) per

identificare il valore minimo di *effect size* che può essere ritenuto adeguatamente affidabile sulla base della dimensione campionaria dello studio e delle analisi statistiche eseguite. L'analisi della sensibilità è stata eseguita usando il software G\*Power versione 3.1, settando i parametri di input come segue: two-tailed,  $\alpha = 0.05$ ,  $1-\beta = 0.95$ .

In secondo luogo, sono stati usati i test *chi quadrato* ( $\chi^2$ ) e *t di Student* a campioni indipendenti per confrontare le differenze tra gruppi di pazienti migliorati e non migliorati all'intensità del dolore sulle variabili sociodemografiche (età, genere, istruzione, occupazione, stato civile), mediche (classe diagnostica, durata di malattia) e psicologico-cliniche (qualità di vita, distress, catastrofizzazione, autoefficacia, alessitimia, caratteristiche di personalità). Il test *t di Student* a campioni appaiati è stato inoltre usato per valutare le differenze tra il pre- e il post-trattamento sulle variabili psicologico-cliniche nell'intero campione. La *d* di Cohen e la *v* di Cramer sono state usate come misure di *effect size*, rispettivamente per le variabili continue e categoriali. Per la *d* di Cohen, un valore di *effect size* compreso tra 0.20 e 0.50 è considerato piccolo, tra 0.50 e 0.80 moderato e  $>0.80$  grande (Cohen, 1988). Per la *v* di Cramer, un valore di *effect size* compreso tra .10 e .30 è considerato piccolo, tra .30 e .50 medio e  $>.50$  grande (Cramer, 1946).

In terzo luogo, è stata eseguita una *two-step cluster analysis* per identificare gruppi di pazienti con profili simili basati sull'associazione tra le diverse variabili di outcome primario (intensità del dolore) e secondario (interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale). La *two-step cluster analysis* è una tecnica statistica progettata per identificare cluster latenti di soggetti con profili simili, che permette di generare raggruppamenti di soggetti in numero finito e che si escludono a vicenda, utilizzando un metodo oggettivo per determinare il numero di gruppi (il *Bayesian Information Criterion* di Schwarz, BIC) e lavorando con variabili sia categoriali che continue (Clements, 1954). Quest'analisi procede in due fasi: (1) pre-raggruppamento dei soggetti in tanti piccoli sottogruppi, e (2) raggruppamento finale dei sottogruppi in un numero appropriato di cluster, identificati sulla base di test statistici specifici o in base al numero di cluster predeterminato dal ricercatore. In questo studio, le variabili usate per il raggruppamento sono state: (a) l'outcome primario del trattamento come variabile categoriale (*dummy code*: 1 = miglioramento intensità del dolore; 0 = non miglioramento intensità del dolore), e (b) gli outcome secondari del trattamento (interferenza del dolore, qualità di vita fisica e qualità

di vita mentale al T2) come variabili continue. La variabile categoriale è stata inserita per prima, seguita dalle variabili continue. È stato utilizzato il metodo della verosimiglianza logaritmica (*log-likelihood*), per il quale i soggetti sono assegnati al cluster che genera la maggiore probabilità di similarità all'interno dei gruppi e di dissimilarità tra i gruppi. Non è stato suggerito alcun numero predeterminato di cluster, l'adeguatezza dei cluster finali è stata valutata utilizzando il criterio BIC.

In accordo con i risultati ottenuti alla *two-step cluster analysis*, è stata utilizzata l'analisi della covarianza a misure ripetute (*repeated-measures analysis of covariance*, ANCOVA) per confrontare le differenze tra gruppi di pazienti migliorati e non migliorati all'intensità del dolore sulle variabili psicologico-cliniche nel tempo, controllando per i livelli di intensità del dolore al pre-trattamento. L'ANCOVA a misure ripetute è una tecnica di analisi dei dati che permette di testare ipotesi relative a differenze tra le medie di due o più popolazioni misurate in modo ripetuto (ad esempio, pre- e post-trattamento), controllando per l'effetto di una covariata. In questo studio, l'ANCOVA a misure ripetute includeva i fattori di interferenza del dolore, qualità di vita, distress, catastrofizzazione, autoefficacia, alessitimia, caratteristiche di personalità come variabili dipendenti, il fattore *between-subject* "miglioramento/non miglioramento" come variabile indipendente, i punti temporali T1 e T2 come fattore *within-subject* e l'intensità del dolore al T1 come covariata. L'eta-quadrato parziale ( $\eta^2$ ) è stato utilizzato come misura di *effect size*, con un range compreso tra .01 e .05 considerato come piccolo, tra .06 e .13 considerato come moderato e  $\geq .14$  considerato come grande (Cohen, 1973).

In quarto luogo, è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson per valutare l'associazione tra le variabili di outcome primario e secondario (intensità del dolore, interferenza del dolore, qualità di vita fisica, qualità di vita mentale) e le variabili psicologico-cliniche (distress, catastrofizzazione, autoefficacia, alessitimia, caratteristiche di personalità) sia al T1 che al T2.

Infine, è stata valutata la capacità delle variabili psicologico-cliniche di predire i diversi outcome del trattamento, eseguendo quattro modelli di regressione:

- (1) è stata eseguita un'analisi di regressione logistica binaria per identificare i fattori che meglio predicevano la percentuale di miglioramento post-trattamento dell'intensità del dolore ( $\Delta$ BPI-SEV), considerata come variabile dipendente

- (*dummy code*: 1 = miglioramento; 0 = non miglioramento). Le variabili psicologico-cliniche sia al T1 che al T2 sono state considerate come variabili indipendenti e sono state inserite come predittori in blocchi separati per determinare quanto ciascuna variabile fosse predittiva: nel primo blocco sono state inserite l'interferenza del dolore (BPI-INT) e la qualità di vita fisica e mentale (SF-PCS, SF-MCS) come variabili di controllo, nel secondo blocco sono state inserite le variabili di distress (HADS-A, HADS-D, PHQ-15), nel terzo blocco sono state inserite le variabili dolore-specifiche (PSEQ, PCS-tot), nell'ultimo blocco sono state inseriti gli aspetti di personalità (TAS-tot, PAS-tot);
- (2) è stata eseguita un'analisi di regressione lineare gerarchica per identificare i fattori che meglio predicevano i livelli di interferenza del dolore (BPI-INT) al T2, considerata come variabile dipendente. Le variabili psicologico-cliniche sia al T1 che al T2, considerate come variabili indipendenti, sono state inserite come predittori in blocchi separati per determinare quanto ciascuna variabile fosse predittiva: nel primo blocco è stata inserita la qualità di vita fisica e mentale (SF-PCS, SF-MCS), nel secondo blocco sono state inserite le variabili di distress (HADS-A, HADS-D, PHQ-15), nel terzo blocco sono state inserite le variabili dolore-specifiche (PSEQ, PCS-tot), nell'ultimo blocco sono state inseriti gli aspetti di personalità (TAS-tot, PAS-tot);
- (3) sono state eseguite due analisi di regressione lineare gerarchica per identificare i fattori che meglio predicevano, rispettivamente, i livelli di qualità di vita fisica (SF-PCS) e qualità di vita mentale (SF-MCS) al T2, considerati come variabili dipendenti. Le variabili psicologico-cliniche sia al T1 che al T2, considerate come variabili indipendenti, sono state inserite come predittori in blocchi separati per determinare quanto ciascuna variabile fosse predittiva: nel primo blocco sono stati inserite le dimensioni del dolore (BPI-SEV, BPI-INT), nel secondo blocco sono state inserite le variabili di distress (HADS-A, HADS-D, PHQ-15), nel terzo blocco sono state inserite le variabili dolore-specifiche (PSEQ, PCS-tot), nell'ultimo blocco sono state inseriti gli aspetti di personalità (TAS-tot, PAS-tot);
- (4) una volta identificate le scale totali significativamente predittive degli outcome terapeutici, per ciascuna delle regressioni descritte sopra, sono state eseguite delle

variazioni sostituendo i punteggi totali delle scale con le rispettive sottoscale, per determinare se e quanto fossero predittive degli outcome terapeutici.

## CAPITOLO 3.

### RISULTATI

#### 3.1 Risultati

##### 3.1.1 Valutazioni preliminari

La Tabella **S.1** in Appendice mostra i risultati dell'analisi dei valori mancanti (*missing data*). Per gli item delle scale di interesse, la percentuale di *missing* al T1 e al T2 è risultata essere compresa tra lo 0 e il 6.9%. Il test MCAR ha indicato che i dati sono mancati in modo completamente causale sia al T1 ( $p = 1$ ) che al T2 ( $p = 1$ ).

Le scale usate per la costruzione del protocollo hanno mostrato una adeguata affidabilità per il campione incluso nello studio, con valori di  $\alpha$  compresi tra .60 e .94 (vedi paragrafo dei Metodi).

Relativamente alla distribuzione dei dati, per tutte le variabili di interesse l'asimmetria è risultata essere compresa tra -0.62 e 2.35 e la curtosi tra -0.99 e 2.03, indicando una distribuzione normale univariata all'interno del campione.

Infine, l'analisi della sensibilità ha evidenziato che i valori di *effect size* minimi che sembrano fornire una maggiore affidabilità dei risultati (con una potenza stimata del 95%) erano i seguenti:  $d = 0.36$  per le analisi del t-test,  $\eta^2 = 0.21$  per l'ANCOVA,  $r = .34$  per le correlazioni,  $\beta = 0.10$  per le regressioni lineari e  $OR = 0.42$  per la regressione logistica.

##### 3.1.2 Caratteristiche del campione

Non sono state riscontrate differenze di base tra i pazienti inclusi (gruppo *completers*) e quelli eliminati (gruppo *non-completers*) per le variabili sociodemografiche, mediche e per i livelli di dolore (vedi **Tabella S.2** in Appendice). Sono invece state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi sulle variabili di qualità di vita e alessitimia, con i pazienti inclusi che hanno mostrato livelli più bassi di qualità di vita fisica ( $p = .004$ ;  $d = .51$ ) e mentale ( $p = .02$ ;  $d = .39$ ) e livelli più alti di alessitimia ( $p = .01$ ;  $d = .46$ ).

La **Tabella 3.1** riporta le caratteristiche sociodemografiche e mediche del campione incluso nello studio.

**Tabella 3.1.** Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione (N = 101).

<b>Variabili</b>	<b>Campione totale N = 101</b>	<b>Gruppo migliorati<sup>a</sup> N = 44 (43.6%)</b>	<b>Gruppo non-migliorati<sup>a</sup> N = 57 (56.4%)</b>	<b>t/<math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	<b>d/v</b>
<b>Età, media (DS)</b>	53.42 (13.92)	52.57 (15.06)	53.86 (12.67)	0.47	.64	.09
<b>Genere</b>						
Uomini	42 (41.6)	21 (47.7)	21 (36.8)	1.21	.31	.11
Donne	59 (58.4)	23 (52.3)	36 (63.2)			
<b>Istruzione, media (DS)</b>	12.38 (3.83)	12.96 (4.04)	11.93 (3.62)	1.35	.18	.27
<b>Occupazione</b>						
Disoccupati	18 (17.8)	7 (15.9)	11 (19.3)	1.79	.41	.14
Occupati	58 (57.5)	23 (52.3)	35 (61.4)			
Pensionati	25 (24.7)	14 (31.8)	11 (19.3)			
<b>Stato civile</b>						
Sposati	85 (84.2)	37 (84.1)	48 (84.2)	0.34	.85	.02
Non sposati	16 (15.8)	7 (15.9)	9 (15.8)			
<b>Diagnosi dolore cronico</b>						
Primario	74 (73.3)	31 (70.5)	43 (75.4)	3.45	.32	.19
Secondario	27 (26.7)	13 (29.5)	14 (24.6)			
<b>Durata di malattia (anni), media (DS)</b>	7.74 (9.82)	6.32 (8.71)	8.84 (10.53)	1.28	.20	.26

<sup>a</sup>Gruppo migliorati = riduzione dell'intensità del dolore  $\geq$  30%; Gruppo non-migliorati = riduzione dell'intensità del dolore < 30%.

I pazienti inclusi avevano un'età media di 53.42 anni (DS = 13.92 anni), erano soprattutto donne (n = 59, 58.4%), avevano un livello di istruzione medio di 12.38 anni (DS = 3.83), erano in prevalenza persone occupate (n = 58, 57.5%) e coniugate (n = 85, 84.2%). La maggior parte dei pazienti aveva una diagnosi di dolore cronico primario (n = 74; 73.3%), con una durata media di malattia di 7.74 anni (DS = 9.28 anni).

Sulla base dei criteri IMMPACT (vedi paragrafo dei Metodi), il 43.60% (n = 44) del campione ha raggiunto la soglia del 30% di miglioramento dell'intensità del dolore. Non sono state riscontrate differenze sociodemografiche e mediche statisticamente significative tra i gruppi di pazienti migliorati e non migliorati.



### 3.1.3 Confronti within-group nel tempo

La **Tabella 3.2** riporta le differenze nelle variabili psicologico-cliniche tra il pre- (T1) e il post-trattamento (T2) nel campione totale.

**Tabella 3.2.** Confronto delle variabili cliniche e psicologiche tra pre- (T1) e post-trattamento (T2) nel campione totale.

Variabili	Campione totale N = 101		t	p	d
	T1 Mean (SD)	T2 Mean (SD)			
<b>BPI-SEV</b>	20.21 (9.11)	15.67 (10.27)	<b>4.63</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>.47</b>
<b>BPI-INT</b>	41.48 (16.70)	29.82 (20.63)	<b>5.91</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>.62</b>
<b>SF-PCS</b>	33.65 (9.73)	36.44 (10.89)	<b>3.29</b>	<b>.001</b>	<b>.27</b>
<b>SF-MCS</b>	38.10 (11.15)	41.12 (12.22)	<b>2.55</b>	<b>.01</b>	<b>.26</b>
<b>HADS-A</b>	8.48 (5.33)	7.30 (5.77)	<b>2.54</b>	<b>.01</b>	<b>.21</b>
<b>HADS-D</b>	9.53 (4.43)	8.16 (4.70)	<b>2.90</b>	<b>.005</b>	<b>.30</b>
<b>PHQ-15</b>	10.05 (5.31)	8.27 (5.02)	<b>4.08</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>.35</b>
<b>PSEQ</b>	30.10 (16.05)	37.37 (15.32)	<b>4.68</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>.47</b>
<b>PCS-tot</b>	24.94 (11.24)	21.91 (13.70)	<b>2.98</b>	<b>.004</b>	<b>.24</b>
PCS-H	10.38 (5.87)	9.05 (6.78)	<b>2.47</b>	<b>.01</b>	<b>.21</b>
PCS-M	5.22 (2.97)	4.80 (3.37)	1.54	.13	.13
PCS-R	9.34 (3.99)	8.06 (4.74)	<b>3.10</b>	<b>.002</b>	<b>.29</b>
<b>TAS-tot</b>	47.10 (13.32)	48.78 (14.11)	1.56	.12	.12
TAS-DIF	16.41 (7.23)	16.62 (7.26)	0.35	.73	.03
TAS-DDF	11.66 (4.81)	12.47 (4.99)	1.99	.06	.17
TAS-EOT	19.03 (5.64)	19.68 (5.56)	1.45	.15	.12
<b>PAS-tot</b>	19.17 (7.30)	18.82 (8.41)	0.59	.56	.04
PAS-NA	4.13 (2.26)	4.05 (2.50)	0.37	.71	.03
PAS-AO	1.59 (1.81)	1.59 (2.15)	0	1	0
PAS-HP	3.35 (1.98)	3.08 (2.16)	1.82	.07	.13
PAS-PF	1.32 (1.79)	1.33 (1.80)	0.07	.95	.01
PAS-SW	1.24 (1.54)	1.40 (1.68)	1.57	.11	.10
PAS-HO	3.23 (1.07)	3.10 (0.94)	1.40	.16	.13
PAS-ST	0.54 (1.23)	0.67 (1.41)	1.37	.17	.10
PAS-AN	1.37 (1.43)	1.36 (1.46)	0.07	.95	.01
PAS-AP	0.62 (1.16)	0.55 (1.12)	0.61	.54	.06
PAS-AC	1.78 (1.60)	1.69 (1.56)	0.77	.44	.06

*Note:* BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; PCS-H = Pain Catastrophizing Scale – Helplessness; PCS-M = Pain Catastrophizing Scale – Magnification; PCS-R = Pain Catastrophizing Scale – Rumination; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; TAS-DIF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Identifying Feelings; TAS-DDF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Describing Feelings; TAS-EOT = Toronto Alexithymia Scale – Externally-Oriented Thinking; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score; PAS-NA = Personality Assessment Screener – Negative Affect; PAS-AO = Personality Assessment Screener – Acting Out; PAS-HP = Personality Assessment Screener – Health Problems; PAS-PF = Psychotic Features; Personality Assessment Screener – Social Withdrawal; PAS-SW = Personality Assessment Screener – Social Withdrawal; PAS-HO = Personality Assessment Screener – Hostile Control; PAS-ST = Suicidal Thinking; PAS-AN = Personality Assessment Screener – Alienation; PAS-AP = Personality Assessment Screener – Alcohol Problem; PAS-AC = Personality Assessment Screener – Anger Control.

Prendendo in considerazione il campione totale, i pazienti hanno riportato un miglioramento complessivo dopo il trattamento. Nello specifico, è stata riportata una diminuzione statisticamente significativa tra il T1 e il T2 sui livelli di intensità del dolore ( $p = <.001$ ;  $d = .47$ ), interferenza del dolore ( $p = <.001$ ;  $d = .62$ ), sintomi di ansia ( $p = .01$ ;  $d = .21$ ) e di depressione ( $p = .005$ ;  $d = .30$ ), sintomi somatici ( $p = <.001$ ;  $d = .35$ ) e catastrofizzazione ( $p = .004$ ;  $d = .24$ ), soprattutto nelle dimensioni di impotenza ( $p = .01$ ;  $d = .21$ ) e di ruminazione ( $p = .002$ ;  $d = .29$ ), con *effect size* da piccoli a moderati; è stato riportato un aumento statisticamente significativo dei livelli di qualità di vita fisica ( $p = .001$ ;  $d = .27$ ) e mentale ( $p = .01$ ;  $d = .26$ ) e di autoefficacia ( $p = <.001$ ;  $d = .47$ ), con *effect size* nel range piccolo. Non sono invece state trovate differenze significative tra il T1 e il T2 sui livelli di alessitimia e di problemi clinici.

### *3.1.4 Clusterizzazione degli outcome terapeutici*

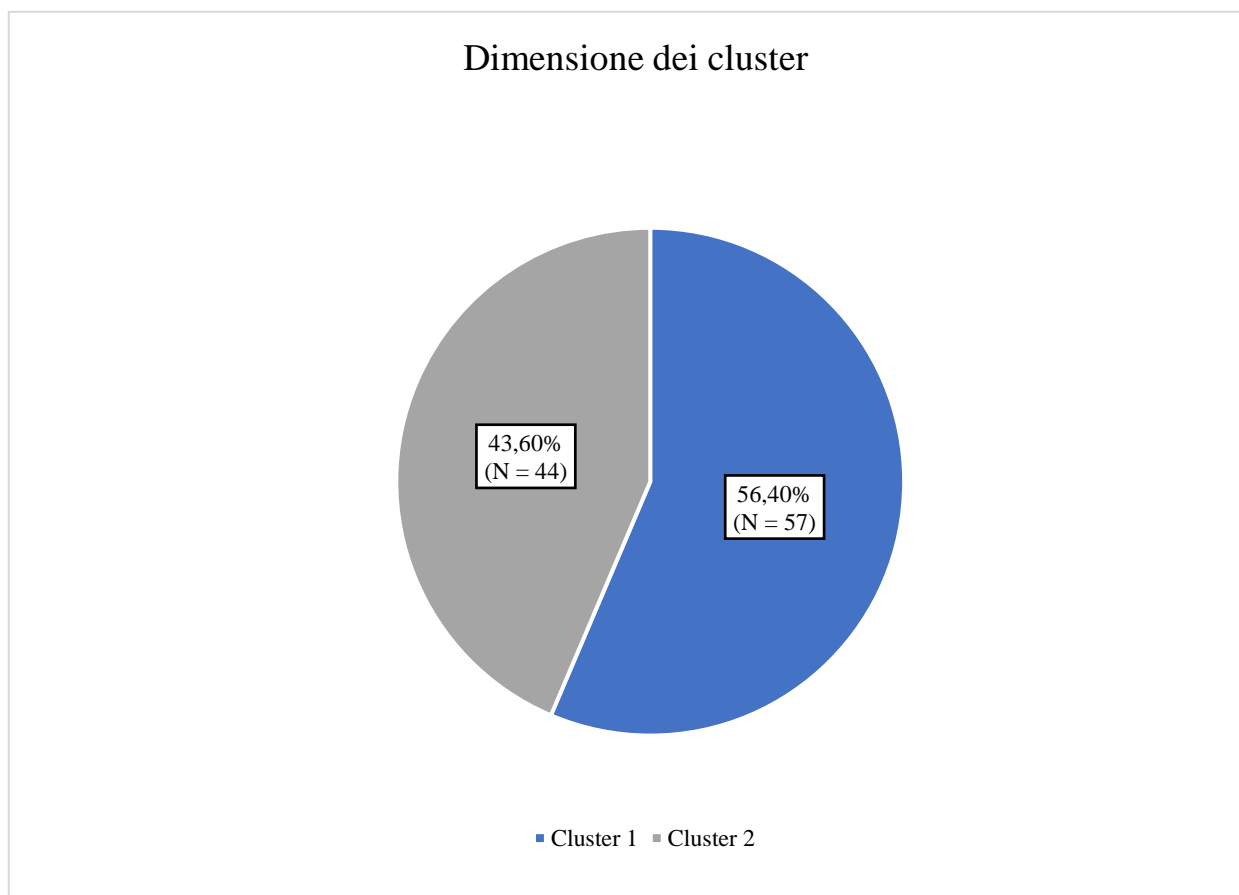
La letteratura suggerisce che una diminuzione dell'intensità del dolore non corrisponde necessariamente all'entità del miglioramento complessivo del paziente (Ferreira et al., 2013; Glasziou & Irwing, 1995). Ad esempio, una riduzione clinicamente importante dell'intensità del dolore potrebbe essere accompagnata da alti effetti collaterali della terapia, con uno scarso miglioramento o addirittura con un peggioramento della qualità di vita. Al contrario, il trattamento potrebbe essere associato ad una modesta diminuzione del dolore, ma a miglioramenti sostanziali del sonno, dell'umore e della funzionalità generale che, nel complesso, rappresentano un grande beneficio per il paziente. Per questo motivo, le linee guida per la progettazione di studi clinici sul dolore cronico

raccomandano di prendere in considerazione anche altri aspetti di outcome terapeutico, come la dimensione reattiva del dolore e la qualità di vita (Smith et al., 2020).

Sulla base di queste considerazioni, è stata eseguita una *two-step cluster analysis* per identificare gruppi di pazienti migliorati e non migliorati aggregando gli outcome terapeutici primari (intensità del dolore:  $\Delta$ BPI-SEV dummy) e secondari (interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale: BPI-INT al T2, SF-PCS al T2, SF-MCS al T2).

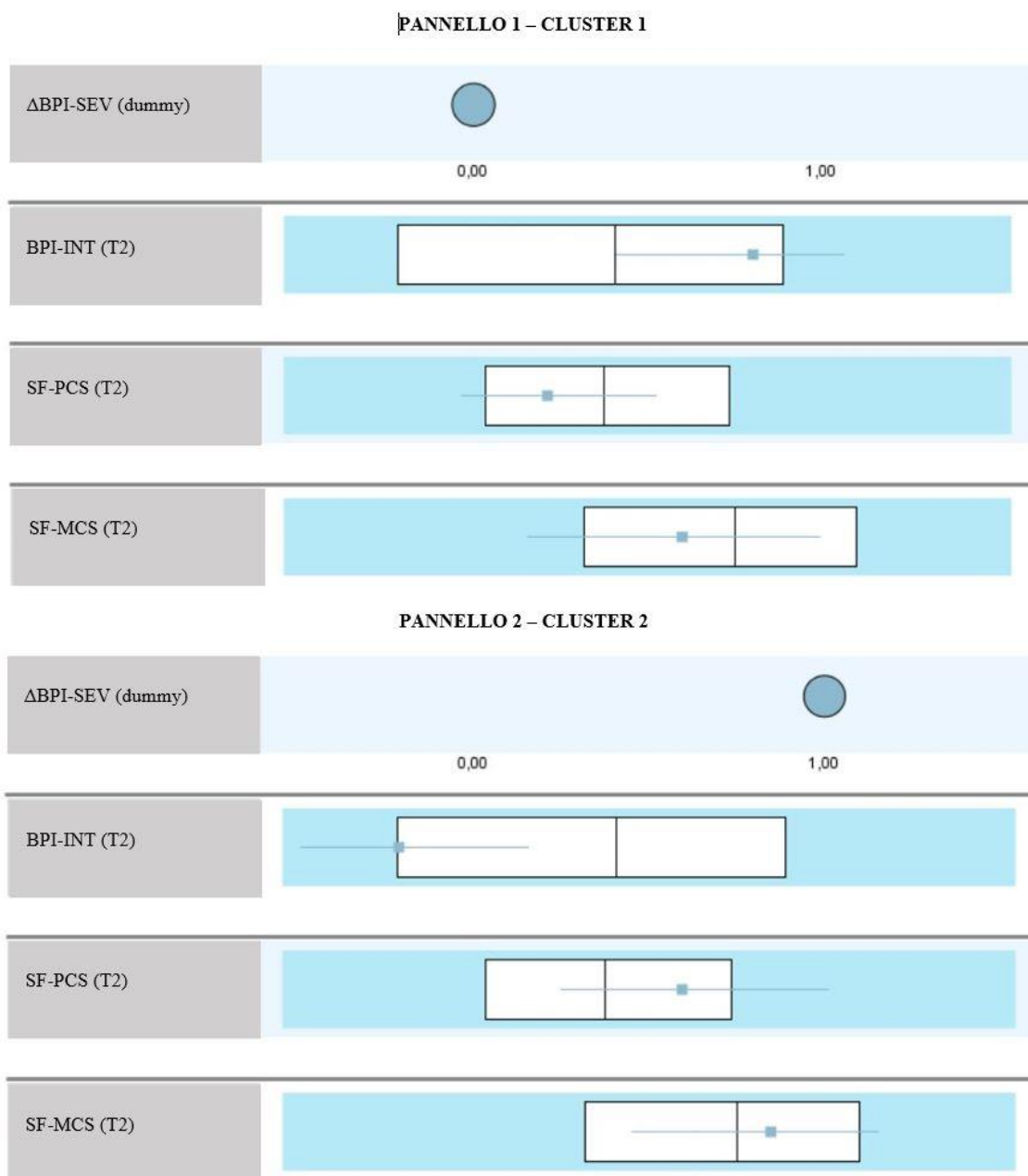
L'analisi ha prodotto due cluster senza esclusione di casi. La **Figura 3.1** e la **Figura 3.2** mostrano la dimensione e la composizione dei due cluster.

**Figura 3.1.** *Two-step cluster analysis* per identificare gruppi di pazienti migliorati e non migliorati al post-trattamento sulla base del miglioramento dell'intensità del dolore (dummy  $\Delta$ BPI-SEV), dei livelli di interferenza del dolore (BPI-INT) e della qualità di vita fisica (SF-PCS) e mentale (SF-MCS) al post-trattamento.



*Note:* Cluster 1 = pazienti con riduzione dell'intensità del dolore <30% associata ad una maggiore interferenza del dolore e una minore qualità di vita al post-trattamento; Cluster 2 = pazienti con riduzione dell'intensità del dolore  $\geq$  30% associata ad una minore interferenza del dolore e una maggiore qualità di vita al post-trattamento.

**Figura 3.2.** Assegnazione dei cluster secondo l'analisi dei cluster two-step. Il pannello 1 rappresenta la soluzione di clustering ottenuta sul gruppo di pazienti non migliorati (Cluster 1). Il pannello 2 rappresenta la soluzione di clustering ottenuta sul gruppo di pazienti migliorati (Cluster 2).



Cluster 1 = pazienti con riduzione dell'intensità del dolore <30% associata ad una maggiore interferenza del dolore e una minore QoL al post-trattamento; Cluster 2 = pazienti con riduzione dell'intensità del dolore  $\geq$  30% associata ad una minore interferenza del dolore e una maggiore QoL al post-trattamento.

*Note:*  $\Delta$ BPI-SEV = Delta Brief Pain Inventory – Severity; dummy = 0 (riduzione dell'intensità del dolore <30%), 1 (riduzione dell'intensità del dolore  $\geq$  30%); BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary.

Il primo cluster ha compreso il 43.60% (N = 44) del campione ed ha incluso tutti i pazienti con un miglioramento significativo dell'intensità del dolore, che si associava a bassi livelli di interferenza del dolore e alti livelli di qualità di vita fisica e mentale al T2. Il secondo cluster ha compreso il 56.40% (N = 57) del campione totale ed ha incluso tutti i pazienti che non riportavano un miglioramento significativo dell'intensità del dolore, associata ad alti livelli di interferenza del dolore e bassi livelli di qualità di vita fisica e mentale al T2.

I risultati hanno mostrato che il predittore più importante per la formazione dei cluster era la percentuale di miglioramento dell'intensità del dolore, seguita dagli outcome terapeutici secondari di interferenza del dolore, qualità di vita fisica e qualità di vita mentale al T2, che apportavano un contributo nettamente minore alla formazione dei cluster. Questi risultati hanno mostrato che, all'interno del nostro campione, il miglioramento dell'intensità del dolore corrisponde ad un miglioramento complessivo del paziente anche sugli outcome terapeutici secondari.

### *3.1.5 Confronti between-group nel tempo*

Sulla base dei risultati emersi alla cluster, si è scelto di proseguire con il confronto tra gruppi usando la riduzione dell'intensità del dolore  $\geq 30\%$  come valore soglia per classificare i pazienti in gruppi di migliorati e non migliorati dopo il trattamento.

La **Tabella S3** (vedi Appendice) presenta le differenze sulle variabili psicologico-cliniche al pre- (T1) e al post-trattamento (T2) tra gruppi di pazienti migliorati e non migliorati all'intensità del dolore. Rispetto ai pazienti migliorati, quelli non migliorati hanno riportato punteggi di base significativamente più alti di sintomi somatici ( $p = <.001$ ;  $d = 0.43$ ) e alessitimia ( $p = .01$ ;  $d = 0.49$ ) e significativamente più bassi di qualità di vita fisica ( $p = .04$ ;  $d = 0.48$ ), con *effect size* nell'intervallo piccolo. Non sono invece state trovate differenze significative tra i due gruppi sui livelli di partenza delle variabili, comprese le variabili di outcome di intensità del dolore, interferenza del dolore e qualità di vita mentale.

La **Tabella 3.3** e i grafici della **Figura S.1** (vedi Appendice) riportano i risultati dell'ANCOVA a misure ripetute, in cui il livello di intensità del dolore al T1 è stato usato come covariata per controllare il suo effetto sul miglioramento dei pazienti al T2.

**Tabella 3.3.** Confronto delle variabili cliniche e psicologiche nel tempo tra pazienti migliorati e non migliorati al post-trattamento.

Variabili, media (DS)	Gruppi intensità del dolore		Tempo		Tempo*BPI-SEV (T1)		Tempo*Gruppo		Post-hoc
	Gruppo migliorati <sup>a</sup> N = 44 (43.6%)	Gruppo non migliorati <sup>a</sup> N = 57 (56.4%)	F	$\eta^2$	F	$\eta^2$	F	$\eta^2$	Bonferroni <sup>b</sup>
<b>BPI-INT</b>									
T1	39.32 (17.96)	42.61 (16.66)	1.87	.02	3.32	.04	<b>43.24***</b>	<b>.33</b>	A<B
T2	15.02 (15.83)	41.78 (17.33)							
<b>SF-PCS</b>									
T1	36.15 (10.87)	31.66 (8.23)	3.39	.04	0.07	.001	<b>8.47**</b>	<b>.10</b>	B<A
T2	41.80 (10.53)	32.37 (9.51)							
<b>SF-MCS</b>									
T1	38.26 (11.27)	37.69 (11.24)	0.01	0	2.04	.02	1.65	.01	-
T2	43.12 (11.15)	39.47 (13.26)							
<b>HADS-A</b>									
T1	8.50 (5.52)	8.33 (5.22)	1.43	.02	0.00	.00	<b>18.89***</b>	<b>.18</b>	A<B
T2	5.15 (4.36)	9.06 (6.32)							
<b>HADS-D</b>									
T1	9.63 (4.62)	9.61 (4.51)	0.02	.00	<b>3.93*</b>	<b>.04</b>	<b>23.57***</b>	<b>.21</b>	A<B
T2	5.65 (3.77)	10.06 (5.65)							
<b>PHQ-15</b>									
T1	8.65 (5.50)	10.90 (5.20)	0.05	.001	2.85	.03	2.52	.03	-
T2	6.07 (3.63)	9.76 (5.25)							
<b>PSEQ</b>									
T1	33.92 (16.27)	29.59 (15.24)	2.17	.03	0.08	.001	<b>4.53*</b>	<b>.05</b>	B<A
T2	43.32 (14.65)	32.51 (15.13)							
<b>PCS-tot</b>									
T1	23.30 (11.89)	25.31 (11.13)	0.65	.01	0.11	.001	<b>6.62*</b>	<b>.07</b>	A<B
T2	17.93 (13.80)	25.29 (12.92)							
<b>TAS-tot</b>									
T1	42.72 (11.61)	48.73 (13.11)	0.35	.004	2.58	.03	0.01	0	-
T2	45.20 (12.81)	50.94 (13.57)							
<b>PAS-tot</b>									
T1	17.85 (7.71)	20.12 (6.24)	0.18	.002	0.35	.004	<b>4.28*</b>	<b>.05</b>	A<B
T2	16.40 (7.93)	21.24 (8.24)							

<sup>a</sup>Gruppo migliorati = riduzione dell'intensità del dolore  $\geq 30\%$ ; Gruppo non-migliorati = riduzione dell'intensità del dolore  $< 30\%$ .

<sup>b</sup>A = Gruppo migliorati; B = Gruppo non migliorati.

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

I risultati mostrano che il tempo non ha avuto alcun effetto significativo sul cambiamento delle variabili tra il pre- e il post-trattamento. Invece, il livello di intensità del dolore al T1 usato come covariata ha mostrato un effetto significativo solo sul cambiamento dei livelli di depressione ( $F = 3.93, \eta^2 = .04$ ), con un piccolo *effect size*. Pesando l'effetto del tempo per i due gruppi possiamo osservare che, rispetto ai pazienti non migliorati, i pazienti migliorati hanno riportato una significativa diminuzione dell'interferenza del dolore ( $F = 43.24, \eta^2 = .33$ ), dei sintomi di ansia ( $F = 18.89, \eta^2 = .18$ ), dei sintomi di depressione ( $F = 23.57, \eta^2 = .21$ ), della catastrofizzazione ( $F = 6.62, \eta^2 = .07$ ) e dei problemi clinici ( $F = 4.28, \eta^2 = .05$ ) e un aumento significativo della qualità di vita fisica ( $F = 8.47, \eta^2 = .10$ ) e dell'autoefficacia ( $F = 4.53, \eta^2 = .05$ ) con *effect size* piccoli, moderati e grandi.

Questi risultati suggeriscono che il miglioramento delle variabili psicologico-cliniche osservato nel tempo all'interno del campione c'è stato solo per il gruppo di pazienti in cui il trattamento ha ridotto in modo significativo i livelli di intensità del dolore. È possibile osservare, inoltre, che i livelli di partenza di intensità del dolore hanno avuto un peso solo nel cambiamento dei sintomi depressivi; e che le variabili di qualità di vita mentale, sintomi somatici ed alessitimia non hanno mostrato un cambiamento significativo nel tempo per nessuno dei due gruppi.

### 3.1.6 Correlazioni tra variabili psicologiche e outcome terapeutici

La **Tabella 3.4** mostra le correlazioni di Pearson tra le variabili di outcome primario e secondario e le variabili di distress (sintomi di ansia e depressione, sintomi somatici) al T1 e al T2.

Complessivamente, i risultati mostrano un'alta correlazione tra le variabili di distress e gli outcome terapeutici primari e secondari sia al pre- che al post-trattamento.

Nello specifico, possiamo osservare che: (a) l'*intensità del dolore* al T1 era associata in modo significativo e positivo ai sintomi di depressione (T1), ai sintomi di ansia e ai sintomi somatici (T1 e T2), con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra .27 e .43). L'*intensità del dolore* al T2 era associata in modo significativo

e positivo ai sintomi di ansia, ai sintomi somatici (T1 e T2) e ai sintomi depressione (T2), con coefficienti di correlazione da piccoli a grandi (valori di  $r$  compresi tra .20 e .55); (b) l'*interferenza del dolore* al T1 era associata in modo altamente significativo e positivo ai sintomi di depressione (T1), ai sintomi di ansia e ai sintomi somatici (T1 e T2), con coefficienti di correlazione compresi tra .33 e .51. I punteggi dell'intensità del dolore al

**Tabella 3.4.** Correlazioni di Pearson tra variabili di outcome e variabili di distress al pre- e al post-trattamento.

Variabili	BPI-SEV (T1)	BPI-SEV (T2)	BPI-INT (T1)	BPI-INT (T2)	SF-PCS (T1)	SF-PCS (T2)	SF-MCS (T1)	SF-MCS (T2)
HADS-A (T1)	.38***	.20*	.51***	.20*	-.14	-.03	-.67***	-.45***
HADS-A (T2)	.36***	.52***	.36***	.53***	-.23*	-.31**	-.48***	-.63***
HADS-D (T1)	.27**	.12	.40***	.20*	-.22*	-.14	-.58***	-.35***
HADS-D (T2)	.12	.43***	.16	.45***	-.17	-.31**	-.43***	-.60***
PHQ-15 (T1)	.43***	.36***	.50***	.38***	-.33**	-.30**	-.52***	-.41***
PHQ-15 (T2)	.33***	.55***	.33***	.46***	-.31**	-.41***	-.35**	-.50***

Note: \* $p < .05$  (celle in grigio); \*\* $p < .01$  (celle in azzurro); \*\*\* $p < .001$  (celle in rosso).

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15.

T2 erano invece associati in modo significativo e positivo a tutte le variabili di distress sia al T1 che al T2, con coefficienti di correlazione da piccoli a grandi (valori di  $r$  compresi tra .20 e .53); (c) la *qualità di vita fisica* al T1 era associata in modo significativo e negativo ai sintomi di depressione (T1), sintomi di ansia (T2) e ai sintomi somatici (T1 e T2), con coefficienti di correlazione da piccoli a moderati (valori di  $r$  compresi tra -.22 e -.33). La qualità di vita fisica al T2 era invece associata in modo significativo e negativo ai sintomi di ansia e depressione (T2) e ai sintomi somatici (T1 e T2), con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra -.30 e -.41); (d) i punteggi della *qualità di vita mentale* erano significativamente e negativamente associati a tutte le variabili di distress sia al T1 che al T2, con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra -.35 e -.67).



La **Tabella 3.5** mostra le correlazioni di Pearson tra le variabili di outcome primario e secondario e le variabili dolore-specifiche (autoefficacia e catastrofizzazione) al T1 e al T2.

Anche in questo caso i risultati hanno evidenziato, complessivamente, un'alta correlazione tra gli outcome terapeutici primari e secondari e le variabili di autoefficacia e catastrofizzazione e sia al pre- che al post-trattamento.

**Tabella 3.5.** Correlazioni di Pearson tra variabili di outcome, autoefficacia e catastrofizzazione al pre- e al post-trattamento.

Variabili	BPI-SEV (T1)	BPI-SEV (T2)	BPI-INT (T1)	BPI-INT (T2)	SF-PCS (T1)	SF-PCS (T2)	SF-MCS (T1)	SF-MCS (T2)
PSEQ (T1)	-.47***	-.26**	-.57***	-.25*	.58***	.41***	.31**	.13
PSEQ (T2)	-.40***	-.56***	-.43***	-.58***	.48***	.64***	.18	.33***
PCS-tot (T1)	.50***	.38***	.46***	.35***	-.36***	-.27**	-.46***	-.45***
PCS-tot (T2)	.35***	.58***	.35***	.52***	-.29**	-.49***	-.32***	-.55***
PCS-H (T1)	.50***	.39***	.49***	.39***	-.40***	-.30**	-.40***	-.40***
PCS-H (T2)	.35***	.60***	.34***	.53***	-.33***	-.52***	-.31**	-.53***
PCS-M (T1)	.30**	.22*	.31**	.19	-.19	-.15	-.36***	-.30**
PCS-M (T2)	.29**	.40***	.28**	.33***	-.17	-.33***	-.36***	-.51***
PCS-R (T1)	.45***	.33**	.40***	.26**	-.30**	-.19	-.50***	-.50***
PCS-R (T2)	.31**	.55***	.32***	.51***	-.24*	-.41***	-.24*	-.47***

Note: \* $p < .05$  (celle in grigio); \*\* $p < .01$  (celle in azzurro); \*\*\* $p < .001$  (celle in rosso).

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-ANX = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; PCS-H = Pain Catastrophizing Scale – Helplessness; PCS-M = Pain Catastrophizing Scale – Magnification; PCS-R = Pain Catastrophizing Scale – Rumination.

Nello specifico, possiamo osservare che: (a) l'*intensità del dolore* sia al T1 che al T2 era associata in modo significativo e negativo ai livelli di autoefficacia (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra  $-.26$  e  $-.56$ ) e in modo significativo e positivo al punteggio totale di catastrofizzazione (T1 e T2) e a tutte le sue sottoscale (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra  $.22$  e  $.60$ ); (b) l'*interferenza del dolore* al T1 era associata in modo significativo e negativo ai livelli di autoefficacia (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra  $-.43$  e  $-.57$ ) e in modo significativo e positivo al punteggio totale e alle sottoscale della catastrofizzazione (T1 e

T2) (valori di  $r$  compresi tra .28 e .49). Anche l'*interferenza del dolore* al T2 era associata in modo significativo e negativo ai livelli di autoefficacia (T1 e T2) ( $r = -.25$  e  $-.58$ ) e in modo significativo e positivo al punteggio totale della catastrofizzazione (T1 e T2) e alle sottoscale di impotenza (T1 e T2), ruminazione (T1 e T2) e amplificazione (T2) (valori di  $r$  compresi tra .26 e .52) (c) la *qualità di vita fisica* al T1 e al T2 era associata in modo altamente significativo e positivo ai livelli di autoefficacia (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra .41 e .64) e in modo significativo e negativo al punteggio totale di catastrofizzazione (T1 e T2), soprattutto alle sottoscale di impotenza e ruminazione (T1 e T2) e amplificazione (T2) (valori di  $r$  compresi tra  $-.24$  e  $-.52$ ); (d) la *qualità di vita mentale* al T1 e al T2 era associata in modo significativo e negativo ai livelli di autoefficacia (T1 e T2, rispettivamente) (valori di  $r$  compresi tra .31 e .33) e in modo significativo e negativo al punteggio totale di catastrofizzazione e a tutte le sue sottoscale (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra  $-.24$  e  $-.55$ ).

La **Tabella 3.6** mostra le correlazioni di Pearson tra le variabili di outcome primario e secondario e l'alessitimia al T1 e al T2.

**Tabella 3.6.** Correlazioni di Pearson tra variabili di outcome e alessitimia al pre- e al post-trattamento.

Variabili	BPI-SEV (T1)	BPI-SEV (T2)	BPI-INT (T1)	BPI-INT (T2)	SF-PCS (T1)	SF-PCS (T2)	SF-MCS (T1)	SF-MCS (T2)
TAS-tot (T1)	.09	.15	.22*	.13	-.08	-.13	-.46***	-.41***
TAS-tot (T2)	.22*	.27**	.23*	.24*	-.15	-.21*	-.40***	-.58***
TAS-DIF (T1)	.07	.15	.26**	.16	-.15	-.09	-.47***	-.45***
TAS-DIF (T2)	.18	.32***	.25*	.35***	-.21*	-.28***	-.41***	-.60***
TAS-DDF (T1)	-.09	.02	.10	.08	.06	-.02	-.40***	-.29**
TAS-DDF (T2)	.04	.09	.09	.07	-.01	0	-.30**	-.39***
TAS-EOT (T1)	.21*	.14	.10	.04	-.04	-.16	-.14	-.14
TAS-EOT (T2)	.28**	.20*	.17	.10	-.10	-.15	-.20	-.33***

Note: \* $p < .05$  (celle in grigio); \*\* $p < .01$  (celle in azzurro); \*\*\* $p < .001$  (celle in rosso).

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; TAS-DIF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Identifying Feelings; TAS-DDF = Toronto Alexithymia Scale – Difficulty Describing Feelings; TAS-EOT = Toronto Alexithymia Scale – Externally-Oriented Thinking.

I risultati hanno mostrato che il punteggio totale della scala TAS era generalmente associato a tutte le variabili di outcome, con le dimensioni di difficoltà a identificare le

emozioni e pensiero orientato all'esterno maggiormente associate alle variabili di dolore e alla qualità di vita fisica e le dimensioni di difficoltà a identificare e comunicare le emozioni maggiormente associate alla variabile di qualità di vita mentale.

In particolare, è possibile osservare che: (a) l'*intensità del dolore* al T1 era associata significativamente e positivamente al punteggio totale di alessitimia (T2) e alla dimensione del pensiero orientato all'esterno (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra .21 e .28). L'intensità del dolore al T2, invece, era associata significativamente e positivamente al punteggio totale di alessitimia (T2) e nello specifico alle dimensioni di difficoltà a identificare le emozioni e pensiero orientato all'esterno (T2) (valori di  $r$  compresi tra .20 e .32); (b) l'*interferenza del dolore* era associata significativamente e positivamente al punteggio totale di alessitimia (T1 e T2), soprattutto alla dimensione di difficoltà a identificare le emozioni (valori di  $r$  compresi tra .22 e .26). L'interferenza del dolore al T2 rimaneva associata significativamente e positivamente al punteggio totale di alessitimia (T2) ( $r = .24$ ) e alla dimensione di difficoltà a identificare le emozioni (T2) ( $r = .35$ ); (c) la *qualità di vita fisica* al T1 era associata in modo significativo e negativo solo alla dimensione di difficoltà a identificare le emozioni (T2) ( $r = -.21$ ). Mentre, la qualità di vita fisica al T2 era associata in modo significativo e negativo sia al punteggio totale di alessitimia ( $r = -.21$ ) che alla dimensione di difficoltà a identificare le emozioni (T2) ( $r = -.28$ ); (c) la *qualità di vita mentale* al T1 era associata in modo significativo e negativo al punteggio totale di alessitimia e alle dimensioni di difficoltà a identificare le emozioni e difficoltà a comunicare le emozioni (T1 e T2), con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra  $-.30$  e  $-.47$ ). La qualità di vita mentale al T2 era associata significativamente e negativamente con il punteggio di alessitimia totale e tutte le sue sottoscale, tranne alla dimensione di pensiero orientato all'esterno (T1), con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra  $-.29$  e  $-.60$ ).

La **Tabella 3.7** mostra le correlazioni di Pearson tra le variabili di outcome primario e secondario e le variabili di personalità al T1 e al T2.

Complessivamente, i risultati hanno evidenziato che i punteggi totali della scala PAS erano generalmente associati a tutte le variabili di outcome; le sottoscale problemi di salute e ideazione suicidaria erano le uniche dimensioni associate alle variabili di dolore e alla qualità di vita fisica, mentre le sottoscale problemi di salute, ideazione suicidaria,

affettività negativa, alienazione, controllo ostile e controllo della rabbia erano principalmente associate alla qualità di vita mentale.

**Tabella 3.7.** Correlazioni di Pearson tra variabili di outcome e variabili di personalità al pre- e al post-trattamento.

Variabili	BPI-SEV (T1)	BPI-SEV (T2)	BPI-INT (T1)	BPI-INT (T2)	SF-PCS (T1)	SF-PCS (T2)	SF-MCS (T1)	SF-MCS (T2)
PAS-tot (T1)	.21*	.19	.26**	.26**	-.20	-.18	-.43***	-.44***
PAS-tot (T2)	.13	.31***	.23*	.32***	-.15	-.27**	-.43***	-.60***
PAS-NA (T1)	.04	.04	.14	.10	.06	.03	-.38***	-.37***
PAS-NA (T2)	.001	.10	.10	.12	.04	-.05	-.39***	-.56***
PAS-AO (T1)	-.07	-.03	-.03	-.02	-.04	.003	.01	.01
PAS-AO (T2)	-.16	.10	-.06	.08	-.12	-.07	.04	-.15
PAS-HP (T1)	.50***	.43***	.52***	.46***	-.62***	-.55***	-.19	-.25*
PAS-HP (T2)	.49***	.59***	.49***	.56***	-.48***	-.63***	-.32***	-.42***
PAS-PF (T1)	.01	.05	.07	.05	-.03	-.006	-.15	-.29**
PAS-PF (T2)	.03	.15	.10	.15	-.01	-.06	-.16	-.38***
PAS-SW (T1)	-.02	-.06	-.01	.05	.01	.04	-.11	-.13
PAS-SW (T2)	.06	-.06	.07	0	-.05	-.04	-.16	-.20*
PAS-HO (T1)	.15	.05	.09	.05	.03	-.07	-.23*	-.18
PAS-HO (T2)	-.04	.01	-.05	-.002	.16	-.04	-.14	-.01
PAS-ST (T1)	.20*	.34***	.29**	.39***	-.27**	-.24*	-.32**	-.27**
PAS-ST (T2)	.13	.38***	.24*	.42***	-.21*	-.29**	-.30**	-.41***
PAS-AN (T1)	.13	.12	.06	.13	-.18	-.19	-.11	-.15
PAS-AN (T2)	.07	.15	.10	.12	-.08	-.20	-.15	-.13
PAS-AP (T1)	-.19	-.13	-.18	-.12	.15	.20	-.04	-.01
PAS-AP (T2)	-.10	-.07	-.13	-.12	.10	.16	-.01	-.004
PAS-AC (T1)	.11	-.02	.09	.02	.10	.05	-.43***	-.29**
PAS-AC (T2)	.07	.03	.11	.07	.12	.07	-.43***	-.28**

Note: \* $p < .05$  (celle in grigio); \*\* $p < .01$  (celle in azzurro); \*\*\* $p < .001$  (celle in rosso).

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score; PAS-NA = Personality Assessment Screener – Negative Affect; PAS-AO = Personality Assessment Screener – Acting Out; PAS-HP = Personality Assessment Screener – Health Problems; PAS-PF = Psychotic Features; Personality Assessment Screener – PAS-SW = Personality Assessment Screener – Social Withdrawal; PAS-HO = Personality Assessment Screener – Hostile Control; PAS-ST = Suicidal Thinking; PAS-AN = Personality Assessment Screener – Alienation; PAS-AP = Personality Assessment Screener – Alcohol Problem; PAS-AC = Personality Assessment Screener – Anger Control.

In particolare, possiamo osservare che: (a) l'*intensità del dolore* al T1 era associata in modo significativo e positivo al punteggio PAS totale (T1) e alla dimensione di problemi di salute (T1 che al T2), con coefficienti di correlazione compresi tra .21 e .50. L'intensità del dolore al T2 rimaneva associata in modo significativo e positivo al punteggio PAS totale (T2) e alle dimensioni di problemi di salute (T1 e T2), ma era anche associata alla sottoscala di ideazione suicidaria (T1 e T2), con coefficienti di correlazione grandi (valori di  $r$  compresi tra .31 e .59); (b) l'*interferenza del dolore* al T1 era associata in modo significativo e positivo al punteggio PAS totale e alla dimensione problemi di salute (T1 e T2) e alla dimensione di ideazione suicidaria (T1) (valori di  $r$  compresi tra .23 e .52). Mentre, l'*interferenza del dolore* al T2 era associata in modo significativo e positivo al punteggio PAS totale (T2) e alle dimensioni di problemi di salute e ideazione suicidaria (T1 e T2), con coefficienti di correlazione da moderati a grandi (valori di  $r$  compresi tra .26 e .56); (c) la *qualità di vita fisica* al T1 era associata significativamente e negativamente solo alle sottoscale problemi di salute (T1 e T2) e ideazione suicidaria (T1), con coefficienti di correlazione compresi tra -.27 e -.62. Invece, la qualità di vita fisica al T2 era associata significativamente e negativamente al punteggio PAS totale (T2) e alle sottoscale problemi di salute e ideazione suicidaria (T1 e T2) (valori di  $r$  compresi tra -.24 e -.63); (d) la *qualità di vita mentale* al T1 era associata in modo significativo e negativo al punteggio PAS totale e alle dimensioni di affettività negativa, ideazione suicidaria, controllo della rabbia (T1 e T2), controllo ostile (T1), problemi di salute (T2), con coefficienti di correlazione compresi tra -.23 e -.43. La qualità di vita al T2 era associata in modo significativo e negativo al punteggio PAS totale (T1 e T2), alle dimensioni di affettività negativa, problemi di salute, caratteristiche psicotiche, ideazione suicidaria, controllo della rabbia (T1 e T2) e alienazione (T1), con coefficienti di correlazione compresi tra -.20 e -.60.

### 3.1.7 Predittori psicologici dell'outcome terapeutico primario

La **Tabella 3.8** mostra quattro modelli di regressione logistica binaria eseguiti per valutare quali variabili contribuivano a spiegare il cambiamento dei livelli di intensità del dolore dal pre- al post-trattamento, usata come variabile di outcome binaria

(miglioramento/non miglioramento). Le misure di interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale, sintomi di distress, autoefficacia, catastrofizzazione, alessitimia e caratteristiche di personalità sia al T1 che al T2 sono state usate come variabili indipendenti.

Nel primo modello, l'interferenza del dolore e la qualità di vita fisica e mentale hanno spiegato il 42% della varianza, con l'interferenza del dolore sia al T1 ( $\beta = 4.94$ ; OR = 1.06, 95% CI [1.01-1.13]) che al T2 ( $\beta = 5.85$ ; OR = 0.90, 95% CI [0.86-0.94]) e la qualità di vita fisica al T2 ( $\beta = 11.76$ ; OR = 1.13, 95% CI [1.05-1.21]) che hanno mostrato i migliori parametri di significatività. Nel secondo modello, l'aggiunta dei sintomi di distress ha contribuito a spiegare il 53% della varianza, con i sintomi depressivi al T2 ( $\beta = 10.84$ ; OR = 1.68, 95% CI [1.54-1.85]), l'interferenza del dolore al T1 ( $\beta = 4.58$ ; OR = 1.32, 95% CI [1.02-1.71]) e al T2 ( $\beta = 5.12$ ; OR = 0.65, 95% CI [0.44-0.94]) e la qualità di vita fisica al T2 ( $\beta = 4.39$ ; OR = 1.10, 95% CI [1.01-1.20]) che hanno mostrato i migliori parametri di significatività. Nel terzo modello, le variabili di autoefficacia e catastrofizzazione hanno aggiunto una predizione del 4% alla varianza spiegata e non hanno mostrato effetti significativi; in questo modello, solo i sintomi depressivi al T2 hanno mostrato buoni parametri di significatività ( $\beta = 9.80$ ; OR = 1.66, 95% CI [1.51-1.86]). Nell'ultimo modello, l'aggiunta dell'alessitimia ha contribuito a spiegare il 65% della varianza, con le variabili di sintomi depressivi al T2 ( $\beta = 9.78$ ; OR = 1.59, 95% CI [1.43-1.82]) e alessitimia sia al T1 ( $\beta = 5.26$ ; OR = 1.90, 95% CI [1.82-1.98]) che al T2 ( $\beta = 4.01$ ; OR = 1.09, 95% CI [1-1.18]) che hanno mostrato un effetto significativo.

Successivamente, per valutare quale dimensione dell'alessitimia contribuiva maggiormente a spiegare l'outcome terapeutico primario, sono state eseguite altre tre analisi di regressione logistica binaria sostituendo il punteggio TAS totale con le dimensioni DIF, DDF ed EOT, rispettivamente (*dati non mostrati*). I risultati sono rimasti sostanzialmente invariati, evidenziando che le dimensioni di difficoltà a identificare le emozioni al T1 ( $\beta = 4.38$ ,  $p = .03$ ; OR = 1.10, 95% CI [0.94-1.28]) e il pensiero orientato all'esterno al T2 ( $\beta = 3.70$ ,  $p = .05$ ; OR = 1.22, 95% CI [1-1.49]), insieme ai sintomi depressivi al T2, risultavano essere predittori significativi dell'outcome terapeutico primario.

**Tabella 3.8.** Modello di regressione logistica che esamina le variabili psicologiche come predittori dell'outcome terapeutico (miglioramento vs non miglioramento dell'intensità del dolore al post-trattamento).

Variabili	Modello 1		Modello 2		Modello 3		Modello 4	
	$\beta$	OR [95% CI]	$\beta$	OR [95% CI]	$\beta$	OR [95% CI]	$\beta$	OR [95% CI]
BPI-INT (T1)	<b>4.94*</b>	<b>1.06 [1.01-1.13]</b>	<b>4.58*</b>	<b>1.32 [1.02-1.71]</b>	3.53	1.09 [0.97-1.19]	1.95	1.05 [0.98-1.13]
BPI-INT (T2)	<b>5.85**</b>	<b>0.90 [0.86-0.94]</b>	<b>5.12*</b>	<b>0.65 [0.44-0.94]</b>	3.08	0.86 [0.79-0.93]	3.30	0.88 [0.83-0.94]
SF-PCS (T1)	1.50	0.95 [0.89-1.03]	0.54	0.96 [0.88-1.06]	0.88	0.94 [0.83-1.07]	0.13	0.97 [0.85-1.12]
SF-PCS (T2)	<b>11.76***</b>	<b>1.13 [1.05-1.21]</b>	<b>4.39*</b>	<b>1.10 [1.01-1.20]</b>	2.01	1.09 [0.97-1.24]	0.81	1.06 [0.93-1.22]
SF-MCS (T1)	1.24	0.97 [0.92-1.02]	0.21	0.98 [0.88-1.08]	0.71	0.95 [0.85-1.06]	1.26	0.93 [0.82-1.06]
SF-MCS (T2)	2.12	1.04 [0.99-1.09]	1.66	0.95 [0.88-1.03]	1.26	0.95 [0.88-1.04]	1.16	0.95 [0.85-1.05]
HADS-A (T1)			0.74	1.10 [0.88-1.37]	0.55	1.09 [0.87-1.37]	0.58	1.10 [0.86-1.42]
HADS-A (T2)			0.48	0.93 [0.75-1.15]	1.80	0.85 [0.66-1.08]	3.65*	0.76 [0.57-1.01]
HADS-D (T1)			3.20	1.20 [0.98-1.48]	2.59	1.19 [0.96-1.48]	3.40	1.26 [0.97-1.62]
HADS-D (T2)			<b>10.84***</b>	<b>1.68 [1.54-1.85]</b>	<b>9.80**</b>	<b>1.66 [1.51-1.86]</b>	<b>9.78**</b>	<b>1.59 [1.43-1.82]</b>
PHQ-15 (T1)			0.05	0.97 [0.80-1.20]	0.23	0.95 [0.77-1.17]	0.66	0.90 [0.71-1.15]
PHQ-15 (T2)			1.01	0.89 [0.70-1.12]	1.21	0.87 [0.67-1.12]	0.79	0.88 [0.68-1.16]
PSEQ (T1)					1.50	1.04 [0.98-1.11]	1.68	1.05 [0.98-1.12]
PSEQ (T2)					0.07	1.01 [0.94-1.08]	0.67	1.03 [0.95-1.12]
PCS-tot (T1)					1.58	1.07 [0.96-1.20]	2.66	1.14 [0.97-1.34]
PCS-tot (T2)					0.12	1.01 [0.93-1.10]	0.04	1.01 [0.91-1.11]
TAS-tot (T1)							<b>5.26*</b>	<b>1.90 [1.82-1.98]</b>
TAS-tot (T2)							<b>4.01*</b>	<b>1.09 [1-1.18]</b>
PAS-tot (T1)							1.09	0.91 [0.75-1.09]
PAS-tot (T2)							1.50	1.09 [0.95-1.26]
Cox & Snell's R <sup>2</sup>		.42		.53		.57		.65
Correttezza modello (%)		71.3		77.7		80.9		83

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

### *3.1.8 Predittori psicologici degli outcome terapeutici secondari*

La **Tabella 3.9** riporta i risultati di quattro modelli di regressione lineare gerarchica eseguiti per valutare quali variabili contribuivano a spiegare il livello di interferenza del dolore al post-trattamento, considerata come variabile dipendente continua. Le misure di qualità di vita fisica e mentale, sintomi di distress, autoefficacia, catastrofizzazione, Alessitimia e caratteristiche di personalità sia al T1 che al T2 sono state usate come variabili indipendenti.

Nel primo modello, le variabili di qualità di vita fisica e mentale hanno spiegato solo il 3% della varianza dell'interferenza del dolore al T2 senza alcun effetto significativo. Nel secondo modello, l'aggiunta dei sintomi di distress ha contribuito a spiegare il 41% della varianza ( $R^2$  change = .38), con i sintomi di ansia al T2 che da soli hanno mostrato i migliori parametri di significatività ( $\beta = .57$ ). Nel terzo modello, l'aggiunta delle variabili di autoefficacia e catastrofizzazione ha prodotto una varianza spiegata del 48% ( $R^2$  change = .07), con i sintomi di ansia al T2 ( $\beta = .48$ ) e i livelli di autoefficacia al T2 ( $\beta = -.42$ ) che mostravano i migliori parametri di significatività. Nell'ultimo modello, l'aggiunta delle variabili di Alessitimia e caratteristiche di personalità non ha contribuito a spiegare una varianza aggiunta significativa, i sintomi di ansia al T2 ( $\beta = .41$ ) e i livelli di autoefficacia al T2 ( $\beta = -.46$ ) sono rimasti gli unici predittori significativi dei livelli di interferenza del dolore al T2.



**Tabella 3.9.** Modello di regressione lineare gerarchico che esamina le variabili psicologiche come predittori dell'interferenza del dolore al post-trattamento.

Variabili	Modello 1			Modello 2			Modello 3			Modello 4		
	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$
SF-PCS (T1)	-0.05	.22	-.03	-0.36	.19	-.23	-0.28	.18	-.18	-0.20	.19	-.13
SF-PCS (T2)	-0.14	.26	-.08	-0.09	.21	-.05	0.13	.21	.08	0.15	.22	.09
SF-MCS (T1)	0.17	.22	.10	-0.01	.20	-.01	-0.13	.20	-.08	-0.09	.20	-.06
SF-MCS (T2)	0.01	.28	.01	0.29	.23	.15	0.19	.22	.10	0.12	.24	.06
HADS-A (T1)				-0.88	.60	-.22	-0.89	.58	-.22	-0.67	.61	-.17
HADS-A (T2)				<b>1.98</b>	<b>.57</b>	<b>.57**</b>	<b>1.65</b>	<b>.60</b>	<b>.48**</b>	<b>1.40</b>	<b>.63</b>	<b>.41*</b>
HADS-D (T1)				-0.66	.57	-.15	-0.85	.56	-.19	-0.94	.58	-.21
HADS-D (T2)				0.41	.49	.10	0.33	.46	.08	0.41	.54	.10
PHQ-15 (T1)				0.55	.50	.15	0.39	.50	.10	0.35	.52	.09
PHQ-15 (T2)				0.58	.62	.15	0.45	.63	.11	0.50	.67	.13
PSEQ (T1)							0.13	.12	.10	0.13	.13	.11
PSEQ (T2)							<b>-0.56</b>	<b>.16</b>	<b>-.42**</b>	<b>-0.61</b>	<b>.17</b>	<b>-.46*</b>
PCS-tot (T1)							0.13	.20	.07	-0.05	.24	-.01
PCS-tot (T2)							-0.15	.23	-.10	-0.05	.26	-.04
TAS-tot (T1)										-0.11	.17	-.07
TAS-tot (T2)										-0.032	.16	-.02
PAS-tot (T1)										0.47	.34	.18
PAS-tot (T2)										-0.10	.37	-.04
R <sup>2</sup>			.03			.41			.48			.48
F for change in R <sup>2</sup>			0.27			11.89***			3.85**			0.67

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

La **Tabella 3.10** riporta i risultati di quattro modelli di regressione lineare gerarchica eseguiti per valutare quali variabili contribuivano a spiegare la qualità di vita fisica al post-trattamento, considerata come variabile dipendente continua. Le misure di intensità e interferenza del dolore, sintomi di distress, autoefficacia, catastrofizzazione, alessitimia e caratteristiche di personalità sia al T1 che al T2 sono state usate come variabili indipendenti.

Nel primo modello, le variabili di intensità e interferenza del dolore hanno spiegato il 6% della varianza, solo l'intensità del dolore al T1 mostrava un effetto significativo sulla qualità di vita fisica al T2 ( $\beta = -.41$ ). Nel secondo modello, l'aggiunta dei sintomi di distress ha contribuito a spiegare il 20% della varianza ( $R^2$  change = .14), con l'intensità del dolore al T1 ( $\beta = -.29$ ) e i sintomi di ansia al T1 ( $\beta = -.36$ ) che mostravano i migliori parametri di significatività. Nel terzo modello, l'aggiunta delle variabili di autoefficacia e catastrofizzazione ha prodotto una varianza spiegata del 29% ( $R^2$  change = .09), con l'intensità del dolore al T1 ( $\beta = -.29$ ), i sintomi di ansia al T1 ( $\beta = -.37$ ) e i livelli di autoefficacia sia al T1 ( $\beta = .36$ ) che al T2 ( $\beta = .43$ ) che mostravano i migliori parametri di significatività. Nell'ultimo modello, l'aggiunta delle variabili di alessitimia e caratteristiche di personalità ha contribuito a spiegare una varianza del 44% ( $R^2$  change = .15), con le caratteristiche di personalità al T2 ( $\beta = .57$ ), i sintomi di ansia al T1 ( $\beta = .32$ ) e i livelli di autoefficacia sia al T1 ( $\beta = .32$ ) che al T2 ( $\beta = .44$ ) come predittori significativi dei livelli di qualità di vita al T2.

Anche in questo caso, per valutare quale fattore di personalità contribuiva maggiormente a spiegare la qualità di vita fisica al T2, sono state eseguite diverse analisi di regressione lineare gerarchica sostituendo il punteggio PAS totale con le sue sottoscale, rispettivamente (*dati non mostrati*). I risultati sono rimasti sostanzialmente invariati, evidenziando che l'unica sottoscala del PAS predittiva della qualità di vita fisica al T2 era la dimensione dei problemi di salute al T2 ( $\beta = .28, p = .04$ ).

**Tabella 3.10.** Modello di regressione lineare gerarchico che esamina le variabili psicologiche come predittori della QoL fisica al post-trattamento.

Variabili	Modello 1			Modello 2			Modello 3			Modello 4		
	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$
BPI-SEV (T1)	<b>-0.53</b>	<b>.20</b>	<b>-.41**</b>	<b>-0.38</b>	<b>.19</b>	<b>-.29*</b>	<b>-0.38</b>	<b>.18</b>	<b>-.29*</b>	0.15	.17	.11
BPI-SEV (T2)	-0.07	.20	-.06	0.02	.21	.02	0.03	.20	.03	0.16	.18	.13
BPI-INT (T1)	-0.08	.11	-.10	-0.17	.11	-.24	-0.24	.11	-.33*	-0.18	.10	-.25
BPI-INT (T2)	-0.08	.10	-.14	-0.06	.10	-.10	0.04	.10	.06	0.02	.09	.04
HADS-A (T1)				<b>-0.87</b>	<b>.41</b>	<b>-.36*</b>	<b>-0.89</b>	<b>.40</b>	<b>-.37*</b>	<b>-0.78</b>	<b>.36</b>	<b>-.32*</b>
HADS-A (T2)				0.20	.43	.09	0.10	.44	.05	0.43	.40	-.21
HADS-D (T1)				-0.64	.32	-.23*	-0.58	.31	-.21	-0.36	.30	-.13
HADS-D (T2)				-0.69	.34	-.27*	-0.61	.32	-.24	-0.26	.34	-.10
PHQ-15 (T1)				0.28	.35	.12	0.24	.35	.10	0.33	.33	.14
PHQ-15 (T2)				-0.26	.43	-.11	-0.16	.43	-.07	-0.75	.40	-.31
PSEQ (T1)							<b>0.27</b>	<b>.09</b>	<b>.36**</b>	<b>0.24</b>	<b>.08</b>	<b>.32**</b>
PSEQ (T2)							<b>0.35</b>	<b>.11</b>	<b>.43**</b>	<b>0.35</b>	<b>.10</b>	<b>.44**</b>
PCS-tot (T1)							-0.08	.14	-.07	-0.20	.14	-.19
PCS-tot (T2)							0.12	.16	.13	0.23	.15	.26
TAS-tot (T1)										0.01	.10	.01
TAS-tot (T2)										0.16	.10	.20
PAS-tot (T1)										0.15	.20	.09
PAS-tot (T2)										<b>0.85</b>	<b>.21</b>	<b>.57***</b>
R <sup>2</sup>			.06			.20			.29			.44
F for change in R <sup>2</sup>			2.39*			3.51**			3.65**			5.85***

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

La **Tabella 3.11** riporta i risultati di quattro modelli di regressione lineare gerarchica eseguiti per valutare quali variabili contribuivano a spiegare la qualità di vita mentale al post-trattamento, considerata come variabile dipendente continua. Le misure di intensità e interferenza del dolore, sintomi di distress, autoefficacia, catastrofizzazione, alessitimia e caratteristiche di personalità sia al T1 che al T2 sono state usate come variabili indipendenti.

Nel primo modello, le variabili di intensità e interferenza del dolore hanno spiegato il 2% della varianza, solo l'intensità del dolore al T1 mostrava un effetto significativo sulla qualità di vita mentale al T2 ( $\beta = -.30$ ). Nel secondo modello, l'aggiunta dei sintomi di distress ha contribuito a spiegare il 21% della varianza ( $R^2$  change = .19), con i sintomi di ansia ( $\beta = -.33$ ) e depressione ( $\beta = -.47$ ) al T1 che mostravano i migliori parametri di significatività. Nel terzo modello, l'aggiunta delle variabili di autoefficacia e catastrofizzazione ha prodotto una varianza spiegata del 23% ( $R^2$  change = .02), con i sintomi di ansia ( $\beta = -.37$ ) e di depressione ( $\beta = -.48$ ) e i livelli di autoefficacia ( $\beta = -.29$ ) e catastrofizzazione ( $\beta = -.08$ ) al T1 che mostravano i migliori parametri di significatività. Nell'ultimo modello, l'aggiunta delle variabili di alessitimia e caratteristiche di personalità ha contribuito a spiegare una varianza del 35% ( $R^2$  change = .12), con le caratteristiche di personalità sia al T1 ( $\beta = -.34$ ) che al T2 ( $\beta = -.62$ ) che hanno predetto significativamente i livelli di qualità di vita al T2, insieme ai sintomi di ansia ( $\beta = -.39$ ) e depressione ( $\beta = -.47$ ) e ai livelli di autoefficacia ( $\beta = .23$ ) e catastrofizzazione ( $\beta = .31$ ) al T1.

Ancora una volta, per valutare quali dimensioni della catastrofizzazione e di personalità contribuivano maggiormente a spiegare la qualità di vita al T2, sono state eseguite diverse analisi di regressione lineare gerarchica sostituendo i punteggi PCS e PAS totali con le rispettive sottoscale (*dati non mostrati*). I risultati sono rimasti invariati per le altre variabili indipendenti e hanno evidenziato che nessuna sottoscala sia del PCS che del PAS, presa singolarmente, risultava essere predittiva della qualità di vita mentale al T2.

**Tabella 3.11.** Modello di regressione lineare gerarchico che esamina le variabili psicologiche come predittori della QoL mentale al post-trattamento.

Variabili	Modello 1			Modello 2			Modello 3			Modello 4		
	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$	B	SE	$\beta$
BPI-SEV (T1)	<b>-0.35</b>	<b>.18</b>	<b>-.30*</b>	0.28	.16	.24	0.24	.16	.21	0.04	.16	.03
BPI-SEV (T2)	-0.19	.18	-.19	-0.14	.18	-.14	-0.18	.18	-.17	-0.05	.17	-.05
BPI-INT (T1)	-0.01	.09	-.02	-0.01	.09	-0.1	-0.09	.10	-.14	-0.01	.09	-.02
BPI-INT (T2)	0.01	.09	.02	0.08	.09	.15	0.12	.10	.23	0.06	0.08	.11
HADS-A (T1)				<b>-0.69</b>	<b>.35</b>	<b>-.33*</b>	<b>-0.78</b>	<b>.36</b>	<b>-.37*</b>	<b>-0.82</b>	<b>.34</b>	<b>-.39*</b>
HADS-A (T2)				-0.43	.37	-.24	-0.53	.40	-.29	-0.32	.37	-.18
HADS-D (T1)				<b>-1.10</b>	<b>.28</b>	<b>-.47***</b>	<b>-1.14</b>	<b>.28</b>	<b>-.48***</b>	<b>-1.11</b>	<b>.28</b>	<b>-.47***</b>
HADS-D (T2)				-0.09	.30	-.04	-0.07	.29	-.03	0.31	.31	.14
PHQ-15 (T1)				-0.24	.31	-.12	-0.20	.32	-.10	-0.13	.30	-.07
PHQ-15 (T2)				-0.10	.37	-.05	-0.12	.39	-.06	-0.53	.38	-.26
PSEQ (T1)							<b>0.19</b>	<b>.08</b>	<b>.29*</b>	<b>0.15</b>	<b>.08</b>	<b>.23*</b>
PSEQ (T2)							0.09	.10	.13	0.06	.10	.09
PCS-tot (T1)							<b>-0.07</b>	<b>.12</b>	<b>-0.08</b>	<b>-0.28</b>	<b>.13</b>	<b>-.31*</b>
PCS-tot (T2)							0.10	.15	.13	0.26	.14	.32
TAS-tot (T1)										-0.12	.10	-.15
TAS-tot (T2)										0.13	.09	.18
PAS-tot (T1)										<b>0.47</b>	<b>.19</b>	<b>.34*</b>
PAS-tot (T2)										<b>0.80</b>	<b>.19</b>	<b>.62***</b>
R <sup>2</sup>			.02			.21			.23			.35
F for change in R <sup>2</sup>			1.50			4.43**			1.53			4.60**

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

### 3.2 Riassunto dei principali risultati

I risultati principali emersi dallo studio possono essere così riassunti:

- (1) Valutando l'intero campione pre- e post-trattamento, è stato possibile osservare un generale miglioramento dei pazienti dopo il trattamento sulle variabili di intensità e interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale, sintomi di ansia e depressione, sintomi somatici, autoefficacia nella gestione dei sintomi di dolore e catastrofizzazione del dolore; nessun miglioramento è stato invece osservato per i livelli di Alessitimia e le caratteristiche di personalità.
- (2) Il cambiamento dell'intensità del dolore dal pre- al post-trattamento è risultato essere il predittore più importante del miglioramento dei pazienti; pertanto, è stato usato come variabile di outcome principale per identificare gruppi di pazienti migliorati e non migliorati.
- (3) I pazienti migliorati e non migliorati non presentavano differenze di base sulle variabili sociodemografiche e mediche né sui livelli di dolore, si differenziavano invece per alcune variabili psicologico-cliniche. Nello specifico, i pazienti non migliorati presentavano livelli pre-trattamento più alti di Alessitimia e sintomi somatici e più bassi di qualità di vita fisica.
- (4) Confrontando i due gruppi di pazienti nel tempo, è stato possibile osservare che solo i pazienti migliorati sull'intensità del dolore dopo il trattamento presentavano un effettivo miglioramento su tutte variabili psicologico-cliniche, tranne che sui livelli di Alessitimia, sintomi somatici e qualità di vita mentale.
- (5) Peggiori livelli di distress (sintomi di ansia e depressione e sintomi somatici), autoefficacia e catastrofizzazione sono risultati essere generalmente associate a peggiori outcome di salute sia al pre- che al post-trattamento; anche l'Alessitimia è risultata essere generalmente associata a tutti gli outcome di salute al pre- e post-trattamento, nello specifico però più alti livelli di DIF ed EOT erano associati a peggiori outcome di salute fisica (intensità e interferenza del dolore, qualità di vita fisica) mentre più alti livelli di DIF e DDF erano associati a peggiore la qualità di vita mentale; più alti problemi di salute e ideazione suicidaria sono risultati essere associati a peggiori outcome di salute fisica, mentre più alti livelli di difficoltà nella gestione delle emozioni (affettività negativa, controllo della rabbia), nonché

più alti problemi di salute e ideazione suicidaria sono risultati essere associati ad una peggiore qualità di vita mentale.

- (6) Infine, i livelli di alessitimia sia al pre- che al post trattamento (soprattutto le dimensioni DIF ed EOT) e la presenza di sintomi depressivi al post-trattamento predicevano in modo significativo il miglioramento dell'intensità del dolore; i maggiori predittori dell'interferenza del dolore al post-trattamento sono stati i livelli di ansia e di autoefficacia al post-trattamento; la qualità di vita fisica è stata predetta principalmente dai livelli di autoefficacia pre- e post-trattamento, dai livelli di ansia pre-trattamento e dai problemi di salute presenti al post-trattamento; invece, i maggiori predittori della qualità di vita mentale sono risultati essere i livelli pre-trattamento di ansia, depressione, autoefficacia e catastrofizzazione e le caratteristiche di personalità sia al pre- che al post-trattamento.

## **CAPITOLO 4.**

### **DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

#### **4.1 Discussione**

Il dolore cronico, per la sua natura complessa e multidimensionale, pone importanti sfide all'individuazione di trattamenti capaci di arrecare un beneficio effettivo e a lungo termine ai pazienti (Edwards et al., 2018). L'interazione dinamica tra le diverse componenti biopsicosociali è considerata un fattore chiave per la sua comprensione e trattamento. Pertanto, c'è un interesse scientifico consolidato e sempre crescente su come le dimensioni psicopatologiche e di personalità influenzino la diagnosi e le traiettorie di sviluppo delle condizioni di dolore cronico.

Questo studio longitudinale ha avuto l'obiettivo di valutare se e in che misura le variabili di qualità di vita, sintomi di distress (ansia, depressione, sintomi somatici), autoefficacia, catastrofizzazione, alessitimia e problemi comportali ed emotivi fossero in grado di predire la risposta al TAU in pazienti con dolore cronico.

Un primo e principale risultato è stato che non tutti i pazienti hanno avuto un effettivo miglioramento dopo il trattamento, solo il 43.60% dei pazienti ha riportato una riduzione significativa dell'intensità del dolore al T2. Questa percentuale è coerente con quella riportata in letteratura, che mostra come in Europa una percentuale compresa tra il 27 e il 61% dei pazienti con dolore cronico riporta di non essere soddisfatta dall'effetto del trattamento che ha ricevuto (Breivik et al., 2006). Nel nostro campione, il cambiamento nell'intensità del dolore dal T1 al T2 è risultato essere il principale indicatore del miglioramento dei pazienti, associato ad un generale miglioramento sia dell'interferenza del dolore che della qualità di vita al T2. Come ipotizzato, sulla base della cluster analisi, sono stati identificati due gruppi omogenei di pazienti: un gruppo con miglioramento significativo dell'intensità del dolore e migliori livelli di interferenza del dolore e qualità di vita al T2, e un altro gruppo con miglioramento non significativo dell'intensità del dolore e con peggiori livelli di interferenza del dolore e qualità di vita al T2. Il



cambiamento nell'intensità del dolore dopo il trattamento è risultato essere la variabile più importante per la formazione dei cluster. Sebbene non vi siano molti studi che hanno esplorato l'associazione tra variabili sensoriali e funzionali del dolore usando questa metodologia, questi risultati sono in linea con la letteratura (Wettstein et al., 2019; Larsson et al., 2017; Fanciullo et al., 2003) e con le indicazioni riportate dalle linee guida IMMPACT (Smith et al., 2020; Dworkin et al., 2005), che evidenziano come la riduzione nella percentuale di intensità del dolore sia generalmente considerata un approccio utile per determinare se il paziente ha avuto un miglioramento significativo, generalmente associata ad un miglioramento complessivo del funzionamento e della qualità di vita, ed è di solito considerata come misura di outcome primario dagli studi clinici.

Nella nostra prima ipotesi, ci aspettavamo che i pazienti non migliorati dopo il trattamento riportassero peggiori livelli di qualità di vita, distress, catastrofizzazione, alessitimia e problemi clinici sia al T1 che al T2. In linea con questo, i confronti tra gruppi hanno mostrato che solo i pazienti che hanno raggiunto una significativa riduzione dell'intensità del dolore al T2 hanno mostrato un miglioramento sulle variabili di interferenza del dolore, qualità di vita fisica, sintomi di ansia e depressione, autoefficacia, catastrofizzazione e problemi clinici nel tempo; non hanno avuto, invece, un miglioramento significativo sui livelli di sintomi somatici, qualità di vita mentale e alessitimia. Coerentemente con questi risultati, i pazienti non migliorati riportavano peggiori livelli di sintomi somatici, alessitimia e qualità di vita fisica non solo al T2, ma anche al T1; contrariamente a quanto atteso, invece, i due gruppi non hanno mostrato differenze significative nei sintomi di ansia e depressione, autoefficacia, catastrofizzazione e problemi clinici al T1, ma solo al T2. Complessivamente, questi risultati sembrano indicare che mentre alcuni fattori psicologici (come l'affettività negativa, il senso di autoefficacia e la catastrofizzazione) potrebbero essere positivamente influenzati dalla diminuzione del dolore, almeno a breve termine, per altri (come l'alessitimia, la qualità di vita mentale e le preoccupazioni somatiche) il TAU non è sufficiente ad apportare un significativo miglioramento. C'è un dibattito aperto e di lunga durata su se fattori come alessitimia, ansia, depressione, autoefficacia e catastrofizzazione siano una conseguenza situazionale del dolore o se siano fattori di tratto che precedono l'insorgenza del dolore. I nostri risultati mostrano che, tra i diversi fattori psicologici considerati, soprattutto l'alessitimia potrebbe essere un fattore di vulnerabilità psicologica

stabile nel tempo, i cui alti livelli pre-trattamento contribuiscono al mantenimento del dolore dopo il trattamento. Questo è in linea con altri studi longitudinali che hanno evidenziato come l'alessitimia sia una caratteristica stabile associata a maggiore intensità e interferenza del dolore nel tempo (Aaron et al., 2021; Horta-Baas & Romero-Figueroa, 2019; Saahario et al., 2017; Saahario et al., 2016). Identificare il ruolo dei tratti relativamente stabili di personalità rispetto alle caratteristiche situazionali o di stato, in particolare nel dolore cronico, è stato un obiettivo di ricerca negli ultimi decenni (ad es., Dumenci et al., 2020; Fishbain et al., 2006; Turner & Aaron, 2001) ed esistono evidenze scientifiche su entrambi i punti di vista. In linea con i nostri risultati, alcuni studi longitudinali hanno riportato che la riduzione del dolore nel tempo era associata ad un miglioramento del distress (Riddle et al., 2019; Gerrits et al., 2015; Kroenke et al., 2011), della catastrofizzazione (Lape et al., 2020; Riddle et al., 2019; Wade et al., 2012) e dell'autoefficacia (van Diemen et al., 2020; Bisson et al., 2017). Ad esempio, in uno studio su un campione di pazienti con dolore cronico sottoposti ad un intervento chirurgico al ginocchio, è stata osservata una riduzione significativa sia della catastrofizzazione che del distress emotivo un anno dopo l'intervento (Riddle et al., 2019). Allo stesso modo, in una metanalisi sulla valutazione dell'autoefficacia in relazione alla salute, è stato evidenziato che l'autoefficacia può essere considerata come una caratteristica di stato "aperta al cambiamento" nel tempo e modificabile da interventi non direttamente rivolti al suo miglioramento (come quelli basati sull'esercizio fisico) (Sheer et al., 2014). È infatti noto che caratteristiche psicologiche presumibilmente stabili possano cambiare nel tempo, in particolare in seguito ad eventi di vita importanti (Bleidorn et al., 2018) e in presenza di dolore cronico (Fishbain et al., 2006). Questo può avvenire per numerose ragioni, che includono anche il modo in cui il paziente vive la propria malattia. Una prospettiva teorica interessante è quella offerta dal modello diatesi-stress applicato al dolore cronico (Dresh et al., 2002; Kerns & Jacob, 1995). Secondo questo modello, i sintomi psicopatologici e le strategie di coping usate dal paziente possono essere una conseguenza dello stato prolungato di dolore, nella misura in cui le persone con una predisposizione psicologica (diatesi), sovrapposta allo stress del dolore cronico, siano più vulnerabili a sviluppare sintomi psicopatologici in risposta ad un peggior adattamento alla loro condizione fisica. I nostri risultati sembrano coerenti con questo modello, indicando che mentre per alcuni pazienti alcune caratteristiche (come il

distress, la percezione della propria autoefficacia e la catastrofizzazione legata al dolore) potrebbero essere situazionali e transitorie, per altri potrebbero tendere a cronicizzarsi in risposta al dolore prolungato, in un circolo vizioso nel quale il dolore rinforza alcuni aspetti psicologici e questi a loro volta rinforzano il dolore.

Nella nostra seconda ipotesi, ci aspettavamo che le variabili di intensità del dolore, interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale fossero associate in modo bidirezionale con le variabili di distress, autoefficacia, catastrofizzazione, alestitimia e con le caratteristiche di personalità. In linea con questa ipotesi, i risultati hanno mostrato una correlazione bidirezionale tra le variabili psicologiche considerate e gli outcome di salute sia al T1 che al T2. Peggiori livelli di distress (sintomi di ansia e depressione e sintomi somatici) sono risultati complessivamente associati a più alta intensità del dolore, interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale sia al T1 che al T2. La relazione bidirezionale tra dolore cronico e sintomi psicopatologici è ben consolidata in letteratura, con sostanziali evidenze che dimostrano come questi fattori si influenzino a vicenda con un meccanismo di mantenimento reciproco e con fattori di vulnerabilità condivisa alla base (Lerman et al., 2015; Asmundson et al., 2009). La letteratura fornisce molte spiegazioni per le complesse associazioni bidirezionali tra dolore cronico e sintomi di distress. Nel loro insieme, queste spiegazioni si basano su meccanismi transdiagnostici condivisi. A livello biologico, la ricerca ha mostrato che vi sono regioni cerebrali di attivazione e modulazione simili, nonché altri meccanismi condivisi come alterazioni della neuroplasticità (Doan et al., 2015; Ossipov et al., 2010; Millan et al., 2002), livelli ridotti di norepinefrina e serotonina (Dersh et al., 2002), neuroinfiammazione e iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Gerrits et al., 2015; Walker et al., 2013), disregolazione del sistema endocannabinoide (Huang et al., 2016; Fitzgibbon et al., 2015), disturbi del sonno e vulnerabilità genetica (Fernandez et al., 2017; Stubbs et al., 2016; Pinheiro et al., 2015). Anche a livello psicologico e sociale vi sono evidenze crescenti di fattori di vulnerabilità e mantenimento reciprocamente condivisi, come isolamento sociale e ridotta attività fisica (Stubbs et al., 2016; Asmundson et al., 2009). Un importante fattore transdiagnostico comune che lega dolore e sintomi di distress è la regolazione emotiva (Linton, 2013; Linton & Bergbom, 2011). In questa prospettiva, fattori come la catastrofizzazione e l'evitamento di stimoli considerati nocivi possono essere considerati come strategie psicologiche disfunzionali finalizzate a regolare

l'affettività negativa e preservare l'omeostasi in risposta ad esperienze avverse come il dolore (Gardle et al., 2019). I sintomi di ansia e depressione, così come le preoccupazioni somatiche, soprattutto nelle loro espressioni più gravi, possono essere una conseguenza di sforzi fallimentari per regolare queste esperienze negative (Gardle et al., 2019). In linea con ciò, i risultati di questo lavoro hanno mostrato che alti livelli autoefficacia, catastrofizzazione e alessitimia erano correlati a più alti livelli di intensità e interferenza del dolore e più bassi livelli di qualità di vita fisica e mentale sia al T1 che al T2. Questi risultati replicano l'ampio corpus di letteratura che evidenzia la significativa correlazione tra dimensioni sensoriali e reattive del dolore, autoefficacia, catastrofizzazione e alessitimia (Burke et al., 2015). Autoefficacia e catastrofizzazione sembrano essere legate alla percezione del paziente sulla propria capacità di controllare il dolore. I pazienti con un buon controllo del dolore possono sentirsi più efficaci e meno sopraffatti dal dolore, mentre quelli che non riescono a gestire il dolore possono sentirsi scoraggiati e incapaci di affrontare i sintomi (Lumley et al., 2002). In questo studio, soprattutto le dimensioni DIF ed EOT dell'alessitimia sono risultate correlate a peggiori esiti di salute fisica (intensità del dolore, interferenza del dolore e qualità di vita fisica), mentre le dimensioni DIF e DDF sono state associate a peggiore qualità di vita mentale. Questo suggerisce che l'alessitimia è correlata sia alla dimensione sensoriale che alla dimensione affettiva del dolore. I nostri risultati sono coerenti con la vasta letteratura sul ruolo delle emozioni e della regolazione emotiva nell'influenzare l'esperienza del dolore. Questo può essere in parte spiegato dal fatto che l'alessitimia riflette un deficit nella mentalizzazione delle emozioni, che può predisporre a provare emozioni negative scarsamente differenziate dalle loro manifestazioni somatiche, influenzando la percezione e il comportamento di malattia (inclusa la risposta al trattamento) (Luminet et al., 2018). Gli stati d'animo e le emozioni negative influenzano soprattutto la componente del dolore regolata attraverso il sistema limbico, che corrisponde alla sensazione di sofferenza o spiacevolezza dell'esperienza del dolore (Lumley et al., 2002). Il ruolo dell'alessitimia e delle sue componenti verrà affrontato in modo più dettagliato di seguito. Infine, le dimensioni del PAS maggiormente correlate ad intensità del dolore, interferenza del dolore e qualità di vita sia al T1 che al T2 sono state ideazione suicidaria e problemi di salute. La correlazione tra maggiori problemi di salute e peggiori esiti di salute fisica e mentale potrebbe essere spiegata da una sostanziale sovrapposizione tra questi costrutti, è evidente

infatti che pazienti con più alta intensità del dolore e disabilità possano dichiarare di avere maggiori problemi di salute. I nostri risultati sono coerenti con la letteratura che mostra come questo peggior stato di salute sia associato ad un maggiore rischio suicidario (Racine et al., 2017). Diverse revisioni sistematiche e metanalisi hanno confermato una solida relazione tra dolore cronico e suicidalità (pensieri, comportamenti e tentativi di suicidio) ed hanno identificato potenziali fattori di vulnerabilità condivisi (Fishbain, 1999; Tang & Crane, 2006; Calati et al., 2015; Racine et al., 2017). Maggiore intensità e durata del dolore, posizione e tipo di dolore, disturbi del sonno, depressione, senso di impotenza e catastrofizzazione sono i fattori che sembrano essere maggiormente associati alla tendenza suicidaria in pazienti con dolore cronico. Sulla base di queste evidenze, diverse linee guida internazionali hanno sottolineato l'importanza di considerare il dolore cronico come un potenziale fattore di rischio suicidario (*Magellan Health Services*, 2014; Wasserman et al., 2012; NGC, 2012; APA, 2003). La stessa WHO (2016; 2014) ha riconosciuto il dolore cronico come un fattore di rischio individuale chiave per il suicidio e ha indicato la necessità includere la valutazione di pensieri e comportamenti suicidari negli esami clinici di routine del dolore cronico. In linea con questo, i nostri risultati hanno anche mostrato una correlazione tra ideazione suicidaria e peggiore qualità di vita mentale, che a sua volta era associata a maggiore affettività negativa e difficoltà nel controllo della rabbia. La rabbia e l'affettività negativa rappresentano dei fattori che caratterizzano la condizione psicologica dei pazienti con dolore cronico e non sorprende che siano risultate associate a più bassi livelli di qualità di vita mentale. La rabbia può rendere il paziente meno disposto a impegnarsi nelle cure mediche, può compromettere le relazioni interpersonali e rendere il paziente ostile verso il personale sanitario, alimentando sentimenti di tensione e senso di colpa con potenziali ripercussioni negative sul comportamento, sulle relazioni e sullo stato di salute generale dell'individuo (Molinari & Castelnuovo, 2010). In uno studio di Okifuji et al. (1999) è stato riportato che il 70% dei pazienti con dolore cronico manifesta elevati livelli rabbia, espressa sia in modo più esplicito che meno diretto (ad esempio, attraverso mancanza di collaborazione, lamentele, ostilità). Più recentemente, una metanalisi su rabbia e dolore cronico ha evidenziato che esiste una forte associazione bidirezionale tra la rabbia, considerata come parte dell'affettività negativa, e disabilità legata al dolore cronico più che al dolore in sé (Adachi et al., 2021). Questi risultati evidenziano l'importanza di mettere a punto dei

trattamenti mirati alla regolazione degli stati emotivi intensi (Adachi et al., 2021; Otis, 2007).

Nella terza ipotesi, ci aspettavamo che lo stato psicologico dei pazienti al T1 e al T2 avrebbe predetto il cambiamento dell'intensità del dolore e le variabili di interferenza del dolore, qualità di vita fisica e mentale al T2. I risultati hanno mostrato che l'alessitimia al T1 e al T2, soprattutto nelle sue dimensioni DIF ed EOT, e i sintomi depressivi al T2 sono stati i più importanti predittori del cambiamento nei livelli di intensità del dolore. Questi risultati sembrano confermare che l'alessitimia sia un tratto di personalità stabile nel tempo e in grado di influenzare l'efficacia del trattamento nel migliorare i livelli di intensità del dolore. I nostri risultati sono in linea con precedenti studi longitudinali, che hanno evidenziato il ruolo dell'alessitimia nell'esacerbazione e nel mantenimento del dolore cronico (Saahario et al.; 2017 Saahario et al., 2016; Shibata et al., 2014; Sipilä et al., 2001). Ad esempio, Saahario et al. (2016) hanno valutato un campione di pazienti con dolore cronico alla *baseline* e dopo otto anni di *follow-up*, evidenziando che i livelli di alessitimia alla *baseline* predicevano peggiori livelli di intensità del dolore anche a distanza di otto anni. La relazione tra alessitimia e dolore cronico può essere spiegata da numerosi meccanismi. Innanzitutto, gli individui alessitimici sono più vulnerabili alla somatizzazione (Mattila et al., 2008) e all'amplificazione somatosensoriale (Nakao et al., 2002), quindi ad esperire il distress emotivo attraverso manifestazioni somatiche (Lindquist & Barrett, 2008), e possono mal interpretare i correlati somatici delle emozioni percepiti come segnali minacciosi che esacerbano i sintomi di dolore (Di Lernia et al., 2016a; Di Lernia et al., 2016b). Diversi studi di neuroimaging hanno scoperto che i tratti alessitimici sono associati all'attivazione nelle regioni cerebrali deputate all'elaborazione dei segnali interocettivi e al monitoraggio fisiologico (Haase et al., 2015; Lemche et al., 2013). Recenti scoperte hanno evidenziato che gli individui con dolore cronico hanno una ridotta accuratezza nel rilevare i segnali interocettivi (Di Lernia et al., 2016a; Di Lernia et al., 2016b). Questo è interessante, se consideriamo che sia l'esperienza soggettiva del dolore che delle emozioni deriva in parte dal riconoscimento dei segnali corporei (Simons et al., 2014). Da questo punto di vista, è interessante notare che nel nostro campione i livelli di depressione sono stati predittivi del miglioramento dell'intensità del dolore solo al T2, ma non al T1. Questo è in linea con i pochi studi longitudinali che hanno esaminato il ruolo combinato di alessitimia e depressione nel predire la risposta al trattamento in

pazienti con dolore cronico (es., Saahario et al., 2017; Saahario et al., 2016) e con il nostro risultato che i pazienti migliorati hanno mostrato una diminuzione dei sintomi depressivi dopo il trattamento. Si potrebbe ipotizzare che i pazienti alessitimici mantengano nel tempo più alti livelli di depressione e che questo abbia un effetto significativo sul mantenimento del dolore. Questo è coerente con gli studi che hanno indicato che l'alessitimia può rappresentare una caratteristica di personalità che rende l'individuo più sensibile al distress (Barbosa et al., 2011), interferendo con la capacità interocettiva (Di Lernia et al., 2016b) e con la regolazione adattiva delle emozioni, facilitando comportamenti disfunzionali e alterazioni fisiologiche come iperarousal, iperattività del sistema simpatico e risposte immunitarie alterate (Declerq et al., 2010) che predispongono l'individuo a sviluppare o mantenere il dolore. Nello specifico, la letteratura ha evidenziato che sono soprattutto le dimensioni affettive dell'alessitimia (difficoltà a identificare e comunicare le emozioni) ad essere associate sia alla depressione che all'intensità e all'interferenza del dolore in campioni di pazienti con dolore cronico (Lumley et al., 2002; Di Tella, etc). Sorprendentemente, i nostri risultati hanno evidenziato che il miglioramento dell'intensità del dolore era predetto dai punteggi DIF al T1 e dai punteggi EOT al T2. Questo è in parte contrastante con i risultati presenti in letteratura, che evidenziano relazioni più forti tra dolore cronico e dimensioni affettive dell'alessitimia. Ad esempio, i risultati di una recente metanalisi hanno riportato che DIF era la dimensione dell'alessitimia più fortemente associata a intensità e interferenza del dolore in pazienti con dolore cronico, seguita dalla sottoscala DDF e infine dalla sottoscala EOT (Aaron et al., 2019). Le differenze nel contributo apportato dalle diverse dimensioni dell'alessitimia al dolore sono state spiegate in diversi modi. In primo luogo, è stato ipotizzato che le dimensioni DIF e DDF siano più centrali nel definire l'esperienza di dolore proprio perché l'incapacità di riconoscere le emozioni implica una difficoltà nel collegare il vissuto emotivo con i suoi correlati sensoriali, favorendo l'amplificazione somatosensoriale del dolore e l'interpretazione errata dei segnali emotivi che vengono considerati come segnali di malattia (Luminet et al., 2018; Lumley et al., 2007; Taylor & Bagby, 2004). In secondo luogo, è stato osservato che la scala EOT della TAS-20 ha più basse proprietà psicometriche rispetto alle altre due scale (Bagby et al., 2020) e questo potrebbe in parte spiegare gli scarsi risultati ottenuti in letteratura su questa dimensione. Tuttavia, sono pochi gli studi longitudinali che esaminano la relazione tra le specifiche

dimensioni dell'alessitimia in relazione al trattamento dei pazienti con dolore cronico. È possibile che per questi pazienti l'adozione di un pensiero più concreto e fattuale rappresenti una strategia difensiva messa in atto in risposta allo stato prolungato di dolore, mentre le dimensioni affettive dell'alessitimia svolgano un ruolo più centrale nell'esacerbazione e nel mantenimento del dolore. Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi per definire meglio il peso e il ruolo delle differenti componenti dell'alessitimia nel determinare la risposta al trattamento in pazienti con dolore cronico.

Dopo aver valutato i predittori psicologici dell'efficacia terapeutica sull'intensità del dolore, abbiamo valutato quali tra questi fattori fossero in grado di predire gli outcome di salute secondaria, ovvero interferenza del dolore e qualità di vita fisica e mentale al post-trattamento. I risultati hanno mostrato che i livelli di ansia e autoefficacia al T2 predicevano l'interferenza del dolore al T2; così come i livelli di ansia e autoefficacia sia al T1 che al T2 predicevano la qualità di vita fisica e mentale al T2. È interessante notare che proprio i sintomi di ansia e la percezione di autoefficacia sono risultate le variabili più predittive della dimensione reattiva del dolore (interferenza del dolore nelle attività quotidiane e qualità di vita). Questi risultati sono coerenti con la letteratura che ha valutato la relazione tra ansia, autoefficacia e disabilità nel dolore cronico (Wong et al., 2010; Meredith et al., 2006; Strahl et al., 2000). Come abbiamo visto nel paragrafo introduttivo, l'ansia è una risposta fisiologica al dolore che può essere attivata dalla paura di entrare in contatto con potenziali pericoli o danni per l'organismo (Simons et al., 2014). Nel contesto del dolore cronico, l'ansia in risposta al dolore è simile ad una risposta fobica attivata anche quando la paura è sproporzionata rispetto al pericolo reale (Wong et al., 2010; Strahl et al., 2000). In questi pazienti, l'ansia può essere legata alla paura di impegnarsi in attività che provocano dolore e, di conseguenza, può portare all'evitamento di attività tipiche della vita quotidiana (ad esempio, attività sociali, familiari, lavorative o domestiche, cura di sé), ma anche di attività importanti come esercizio fisico e fisioterapia. Questo può ostacolare il processo riabilitativo e causare serie ripercussioni sul livello di funzionalità fisica e sulla qualità di vita (Melzack & Wall 2003, Mitchell 2003, Ilya & Yoram 2007). Ad esempio, diversi studi hanno confermato che l'ansia post-operatoria è una conseguenza comune che ha effetti sul livello di dolore e sui tempi di guarigione dei pazienti (Ponzer et al. 2000, Scaf-Klomp et al. 2003, Carr et al. 2005). A sua volta, l'autoefficacia in relazione al dolore cronico può essere considerata come la



convinzione che l'individuo ha nel poter ancora svolgere determinati comportamenti e attività per raggiungere determinati obiettivi, nonostante il dolore. La ricerca ha supportato il concetto che l'autoefficacia è legata al comportamento dimostrando che una maggiore autoefficacia è associata a un aumento del funzionamento e alla gestione del dolore cronico (Hayward & Stynes, 2020). Sulla base di ciò in letteratura è stato ipotizzato che i pazienti con maggiore autoefficacia possano avere risultati migliori al trattamento del dolore (Hayward & Stynes, 2020). In linea con i nostri risultati, diversi studi hanno supportato questa ipotesi. Un recente revisione con metanalisi (Hayward & Stynes, 2020) ha riportato che solo cinque studi hanno valutato il ruolo dell'autoefficacia nel predire gli esiti di disabilità fisica dopo il trattamento in pazienti con dolore cronico (Glattacker et al., 2018; Keedy et al., 2014; Van Hooff et al., 2014; Strong et al., 2002; Buckelew et al., 1996). Complessivamente, questi lavori hanno mostrato che alti livelli di autoefficacia alla *baseline* erano associati a minore disabilità (Keedy et al., 2014; Strong et al., 2002; Buckelew et al., 1996) e maggiore qualità di vita fisica e mentale dopo diversi tipi di trattamento (Glattacker et al., 2018; Hagel et al., 2014; Keedy et al., 2014). Per questo, migliorare la consapevolezza del paziente sulle sue capacità e su quali attività può svolgere, al netto della sua condizione fisica, può migliorare le sue conoscenze e abilità nell'affrontare i problemi e può ridurre i suoi livelli di ansia (Schønning & Nordgreen, 2021; Lau et al., 2020; Hansen, 2015). I nostri risultati hanno mostrato che, oltre ai sintomi di ansia e all'autoefficacia, anche i sintomi di depressione e la catastrofizzazione al T1 e i problemi comportamentali ed emotivi sia al T1 che al T2 erano predittori significativi qualità di vita mentale al T2, anche dopo aver controllato per il livello di disabilità fisica. Questi risultati sottolineano che il carico psicologico per i pazienti con dolore cronico non è dovuto solo alle difficoltà nel funzionamento fisico legato al dolore, ma anche e soprattutto alle conseguenze che il dolore ha sull'affettività e sul comportamento. Non c'è dubbio che il dolore e l'affettività negativa (sintomi di ansia e depressione, rabbia, paura) vadano di pari passo nel determinare un peggioramento della qualità di vita mentale e relazionale del paziente (Tüzün, 2007; Vetter, 2007; Andrasik, 2004; Fernandez, 2002). Allo stesso modo, la catastrofizzazione del dolore (ovvero, sentirsi impotenti, estremamente preoccupati, senza riuscire a controllare pensieri intrusivi sul dolore) può portare il paziente a maggiore distress e frustrazione, impattando

negativamente sul suo funzionamento psicologico e sociale, nonché sulla sua autonomia (Suso-Ribeira et al., 2016; Wong et al., 2014; Severeijns et al. 2001).

## **4.2 Limitazioni**

I risultati presentati in questo studio devono essere considerati sulla base di alcune limitazioni.

In primo luogo, gli effetti del trattamento sono stati valutati a distanza di 3 mesi dalla fine della terapia e sarebbe stato necessario effettuare una successiva valutazione di follow-up per valutare il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti al post-trattamento, soprattutto alla luce della natura incerta e persistente del dolore cronico. Questo progetto di ricerca prevedeva inizialmente una *timeline* di valutazione a tre tempi, con un follow-up a distanza di nove mesi dalla fine del trattamento. Tuttavia, nel corso di questi ultimi due anni la pandemia da Covid-19 ha causato delle profonde modificazioni nei sistemi sanitari di tutto il mondo, impattando in modo sostanziale sulle attività ambulatoriali e sui pazienti. Per questo, si è scelto di limitare i risultati presentati in questo lavoro ai dati raccolti prima della pandemia. Un obiettivo di ricerca futuro è quello di estendere il lavoro includendo una valutazione a lungo termine dei pazienti.

Una seconda limitazione è il tasso di drop-up dei partecipanti (32.6%), sebbene in questo caso con il termine drop-out si è fatto riferimento al tasso di abbandono dello studio e non del trattamento. I pazienti che hanno abbandonato lo studio stavano psicologicamente meglio (con livelli significativamente più bassi di alessitimia e più alti di qualità di vita mentale) di quelli che hanno completato i due tempi di valutazione. Probabilmente questo si è verificato perché le persone che avevano un più alto “bisogno psicologico” sono state più disponibili a prendere un secondo appuntamento per la valutazione psicologica post-trattamento. Pertanto, questo campione potrebbe rappresentare una popolazione di pazienti con dolore cronico con maggiori problemi di tipo psicologico. Tuttavia, il tasso di abbandono negli studi longitudinali è un problema inevitabile e ampiamente dibattuto in letteratura, diversi autori hanno cercato di stabilire delle soglie di drop-out accettabili. Generalmente, tassi di abbandono inferiori al 40% e al 30% sono considerati rispettivamente buono e molto buono (Kristman et al., 2004; Babbie, 1973).

In terzo luogo, i fattori psicologici sono stati valutati usando scale *self-report*. In particolare, per le caratteristiche di personalità sarebbe preferibile usare una valutazione multimetodo che includa dati provenienti da più fonti (ad esempio, il clinico o persone vicine al paziente), sebbene questa metodologia sia più difficile da applicare in contesti di ricerca. Tuttavia, gli strumenti impiegati in questo lavoro sono basati su solide basi empiriche e il loro uso nella pratica sia clinica che di ricerca è consolidato (cfr. paragrafo **Strumenti**).

Un'altra considerazione importante è che questo studio è basato su un campione di pazienti con dolore cronico che hanno chiesto aiuto medico per i propri sintomi. Tuttavia, ci sono evidenze crescenti che indicano che gli individui che cercano assistenza medica hanno livelli di angoscia e affettività negativa più alti rispetto alle persone che, con gli stessi problemi clinici, non chiedono assistenza medica (Gruszka et al., 2021; Rohn et al., 2017; Davidson et al., 2009; Setnik & Bazarian, 2007). È possibile che le persone con dolore cronico che si rivolgono a strutture assistenziali, e che di conseguenza partecipano a studi di ricerca, stiano sperimentando livelli più alti di dolore e abbiano un quadro psicologico peggiore. Un'interessante prospettiva per ricerche future potrebbe essere quella di chiarire se lo stato psicologico dei pazienti che iniziano un trattamento medico sia effettivamente peggiore di persone che soffrono di dolore cronico ma che non richiedono un trattamento medico.

Infine, nel presente studio, non sono stati raccolti e controllati parametri biomedici rilevanti (ad esempio, parametri infiammatori); allo stesso modo, non sono stati esaminati fattori psicologici di natura evolutiva e distale (ad esempio, qualità delle relazioni di attaccamento ed esperienze traumatiche passate) rilevanti nel dolore cronico e che potrebbero influenzare, direttamente o indirettamente, la risposta al trattamento. Tutti questi fattori dovrebbero essere presi in considerazione in ricerche future.

### **4.3 Conclusioni**

Il dolore cronico è una condizione clinica complessa, che comprende una varietà di sintomi e sindromi eterogenee, nella cui insorgenza e mantenimento sono implicati diversi aspetti che interagiscono tra loro. Come evidenziato più volte nel corso di questo elaborato, l'esperienza del dolore è caratterizzata da ampie differenze individuali. Fattori

biologici, psicologici, sociali e culturali interagiscono in modo complesso nel determinare questa variabilità. La comprensione di queste differenze individuali è fondamentale per valutare e gestire in modo efficace il dolore, poiché può consentire la pianificazione di interventi individualizzati per pazienti diversi e per i quali le caratteristiche bio-psico-sociali possono avere pesi diversi nel determinare decorso e prognosi della malattia.

I risultati di questo studio longitudinale suggeriscono che l'alessitimia sia un tratto stabile nel tempo, che sembra interagire con il mantenimento dei sintomi depressivi nel predire il cambiamento dell'intensità del dolore dopo il trattamento in pazienti con dolore cronico. L'autoefficacia e i sintomi di ansia sono invece risultati i predittori più forti dell'interferenza del dolore e della qualità di vita fisica dopo il trattamento, influenzando probabilmente la cognizione e il comportamento con un effetto sul livello di disabilità del paziente. L'affettività negativa, l'autoefficacia e la catastrofizzazione hanno avuto un ruolo predittivo anche della qualità di vita mentale dopo il trattamento, evidenziando quanto il carico psicologico incida sul benessere generale dei pazienti con dolore cronico. Complessivamente questi risultati, in linea con la letteratura, indicano che un'adeguata valutazione di fattori come affettività negativa e sintomi di ansia e depressione, alessitimia, autoefficacia e catastrofizzazione potrebbe aiutare a identificare profili psicologici di pazienti più a rischio di esiti peggiori al trattamento. Inoltre, la rilevanza clinica di questi risultati consiste nell'evidenziare che la valutazione di queste caratteristiche psicologiche potrebbe contribuire alla progettazione di interventi psicologici più specifici e orientati al miglioramento delle capacità di coping, riconoscimento e regolazione emotiva.

Il dolore persistente può influenzare e, a sua volta, essere influenzato dallo stato psicologico del paziente. Pertanto, l'efficacia dei trattamenti potrebbe essere implementata ponendo attenzione ed integrando le caratteristiche biologiche ed organiche dei sintomi e la vasta gamma di fattori che modulano la nocicezione e moderano l'esperienza del dolore e la relativa disabilità. La ricerca in questo campo può offrire nuove prospettive che possono migliorare la gestione del dolore cronico, combinando i trattamenti medici abituali con gli interventi psicologici e migliorando l'efficacia e la specificità dei trattamenti psicologici ad oggi disponibili.

## BIBLIOGRAFIA

Aaron, R. V., Fisher, E. A., de la Vega, R., Lumley, M. A., & Palermo, T. M. (2019). Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Pain, 160*(5), 994–1006. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001487>

Aaron, R. V., Mun, C. J., McGill, L. S., Finan, P. H., & Campbell, C. M. (2021). The longitudinal relationship between emotion regulation and pain-related outcomes: Results from a large, online prospective study. *The journal of pain, S1526-5900*(21)00390-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.12.008>

Adachi, T., Yamada, K., Fujino, H., Enomoto, K., & Shibata, M. (2021). Associations between anger and chronic primary pain: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of pain, 22*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0154>

Adams, L. M., & Turk, D. C. (2018). Central sensitization and the biopsychosocial approach to understanding pain. *Journal of Applied Biobehavioral Research, 23*(2), e12125. <https://doi.org/10.1111/jabr.12125>

Ailliet, L., Rubinstein, S. M., Knol, D., van Tulder, M. W., & de Vet, H. C. (2016). Somatization is associated with worse outcome in a chiropractic patient population with neck pain and low back pain. *Manual therapy, 21*, 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.math.2015.07.007>

Altmaier, E. M., Russell, D. W., Kao, C. F., Lehmann, T. R., & Weinstein, J. N. (1993). Role of self-efficacy in rehabilitation outcome among chronic low back pain patients. *Journal of Counseling Psychology, 40*(3), 335–339. <https://doi.org/10.1037/0022-0167.40.3.335>

American Psychiatric Association (1980). *DSM-III: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Milano: Masson.

American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Milano: Masson.

American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Milano: Raffaello Cortina Editore.

Andrasik F. (2004). Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert review of neurotherapeutics, 4*(3), 403–413. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.3.403>

Annunziata, M. A., Muzzatti, B., Bidoli, E., Flaiban, C., Bomben, F., Piccinin, M., Gipponi, K. M., Mariutti, G., Busato, S., & Mella, S. (2020). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(8), 3921–3926. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05244-8>

Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*, 87(2), 81–97. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.018>

Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain (London, England)*, 9(4), 463–484. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>

Apolone, G., Mosconi, P., Quattrococchi, L., Gianicolo, E. A. L., Groth, N., & Ware, J. E. J. (2005). *Questionario sullo stato di salute SF-12. Versione italiana*. Milano: IRFMN.

Asghari, A., & Nicholas, M. K. (2006). Personality and pain-related beliefs/coping strategies: a prospective study. *The Clinical journal of pain*, 22(1), 10–18. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000146218.31780.0b>

Asmundson, G. J., Noel, M., Petter, M., & Parkerson, H. A. (2012). Pediatric fear-avoidance model of chronic pain: foundation, application and future directions. *Pain research & management*, 17(6), 397–405. <https://doi.org/10.1155/2012/908061>

Atagun, M.I., Atagun, Z., Evren, C., Balaban, O.D., Yalcinkaya, E.Y., Ones, K. (2012). Mental symptoms are related with impact of the disease and impairment in quality of life in female patients with fibromyalgia. *Dusunen Adam*, 338–44.

Attal, N., Bouhassira, D., Baron, R., Dostrovsky, J., Dworkin, R. H., Finnerup, N., Gourlay, G., Haanpaa, M., Raja, S., Rice, A. S., Simpson, D., & Treede, R. D. (2011). Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome?. *European journal of pain (London, England)*, 15(5), 441–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.005>

Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H., & Bouhassira, D. (2008). Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion?. *Pain*, 138(2), 343–353. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.006>

Babatunde, O. O., Jordan, J. L., Van der Windt, D. A., Hill, J. C., Foster, N. E., & Protheroe, J. (2017). Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care:

A systematic overview of current evidence. *PloS one*, *12*(6), e0178621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178621>

Babbie, E. R. (1973). *Survey research methods*. Wadsworth Pub.

Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994a). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of psychosomatic research*, *38*(1), 23–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)

Bagby, R. M., Parker, J., & Taylor, G. J. (2020). Twenty-five years with the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Journal of psychosomatic research*, *131*, 109940. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.109940>

Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994b). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of psychosomatic research*, *38*(1), 33–40. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90006-x)

Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*, *163*(20), 2433–2445. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2433>

Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, *84*(2), 191–215. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.191>

Barbosa, F., Mota, C., Patrício, P., Alcântara, C., Ferreira, C., & Barbosa, A. (2011). The relationship between alexithymia and psychological factors in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive psychiatry*, *52*(6), 754–762. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.11.004>

Baron, R., & Dickenson, A. H. (2014). Neuropathic pain: precise sensory profiling improves treatment and calls for back-translation. *Pain*, *155*(11), 2215–2217. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.021>

Baron, R., Förster, M., & Binder, A. (2012). Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *The Lancet. Neurology*, *11*(11), 999–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70189-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70189-8)

Baudic, S., Jayr, C., Albi-Feldzer, A., Fermanian, J., Masselin-Dubois, A., Bouhassira, D., & Attal, N. (2016). Effect of Alexithymia and Emotional Repression on Postsurgical Pain in Women With Breast Cancer: A Prospective Longitudinal 12-Month Study. *The journal of pain*, *17*(1), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.001>

Belfer, I., Segall, S. K., Lariviere, W. R., Smith, S. B., Dai, F., Slade, G. D., Rashid, N. U., Mogil, J. S., Campbell, C. M., Edwards, R. R., Liu, Q., Bair, E., Maixner, W., & Diatchenko, L. (2013). Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants. *Pain*, *154*(8), 1368–1376. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.028>

Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(45), 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>

Berna, C., Leknes, S., Holmes, E. A., Edwards, R. R., Goodwin, G. M., & Tracey, I. (2010). Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biological psychiatry*, *67*(11), 1083–1090. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.014>

Bernier Carney, K., Starkweather, A., Lucas, R., Ersig, A. L., Guite, J. W., & Young, E. (2019). Deconstructing Pain Disability through Concept Analysis. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, *20*(5), 482–488. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.06.001>

Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Ni Mhuirheartaigh, R., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*, *3*(70), 70ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>

Birket-Smith M. (2001). Somatization and chronic pain. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *45*(9), 1114–1120. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.450911.x>

Bisson, T., & Newsam, C. J. (2017). Short-duration, high-intensity bouts of physical therapy to increase self-efficacy, confidence, and function in an individual with incomplete spinal cord injury: A case report. *Physiotherapy theory and practice*, *33*(11), 888–895. <https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1357155>

Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, *52*(2), 69–77. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3)

Bleidorn, W., Hopwood, C. J., & Lucas, R. E. (2018). Life Events and Personality Trait Change. *Journal of personality*, *86*(1), 83–96. <https://doi.org/10.1111/jopy.12286>

Blumer, D., & Heilbronn, M. (1981). The pain-prone disorder: a clinical and psychological profile. *Psychosomatics*, *22*(5), 395–402. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(81\)73509-6](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(81)73509-6)



Bohnert, A. S., Ilgen, M. A., Trafton, J. A., Kerns, R. D., Eisenberg, A., Ganoczy, D., & Blow, F. C. (2014). Trends and regional variation in opioid overdose mortality among Veterans Health Administration patients, fiscal year 2001 to 2009. *The Clinical journal of pain*, 30(7), 605–612. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000011>

Bohnert, A. S., Valenstein, M., Bair, M. J., Ganoczy, D., McCarthy, J. F., Ilgen, M. A., & Blow, F. C. (2011). Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*, 305(13), 1315–1321. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.370>

Bonezzi, C., Nava, A., Barbieri, M., Bettaglio, R., Demartini, L., Miotti, D., & Paulin, L. (2002). Validazione della versione italiana del Brief Pain Inventory nei pazienti con dolore cronico [Validazione della versione italiana del Brief Pain Inventory nei pazienti con dolore cronico]. *Minerva anestesologica*, 68(7-8), 607–611.

Bonica, J. J. (1953). *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Bornemann, B., & Singer, T. (2017). Taking time to feel our body: Steady increases in heartbeat perception accuracy and decreases in alexithymia over 9 months of contemplative mental training. *Psychophysiology*, 54(3), 469–482. <https://doi.org/10.1111/psyp.12790>

Borsook, D., Edwards, R., Elman, I., Becerra, L., & Levine, J. (2013). Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Progress in neurobiology*, 104, 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.02.003>

Borsook, D., Maleki, N., Becerra, L., & McEwen, B. (2012). Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron*, 73(2), 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.001>

Bourke, J. H., Langford, R. M., & White, P. D. (2015). The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *Journal of psychosomatic research*, 78(3), 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.01.003>

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)*, 10(4), 287–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>

Breivik, H., Eisenberg, E., O'Brien, T., & OPENMinds (2013). The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC public health*, 13, 1229. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1229>

Brennan, C., Worrall-Davies, A., McMillan, D., Gilbody, S., & House, A. (2010). The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *Journal of psychosomatic research*, *69*(4), 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.04.006>

Bressi, C., Taylor, G., Parker, J., Bressi, S., Brambilla, V., Aguglia, E., Allegranti, I., Bongiorno, A., Giberti, F., Bucca, M., Todarello, O., Callegari, C., Vender, S., Gala, C., & Invernizzi, G. (1996). Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: an Italian multicenter study. *Journal of psychosomatic research*, *41*(6), 551–559. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00228-0)

Briggs, A. M., Cross, M. J., Hoy, D. G., Sánchez-Riera, L., Blyth, F. M., Woolf, A. D., & March, L. (2016). Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *The Gerontologist*, *56* Suppl 2, S243–S255. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw002>

Brister, H., Turner, J. A., Aaron, L. A., & Mancl, L. (2006). Self-efficacy is associated with pain, functioning, and coping in patients with chronic temporomandibular disorder pain. *Journal of orofacial pain*, *20*(2), 115–124.

Bromley Milton, M., Börsbo, B., Rovner, G., Lundgren-Nilsson, A., Stibrant-Sunnerhagen, K., & Gerdle, B. (2013). Is Pain Intensity Really That Important to Assess in Chronic Pain Patients? A Study Based on the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation (SQRP). *PloS one*, *8*(6), e65483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065483>

Brooks, J., McCluskey, S., King, N., & Burton, K. (2013). Illness perceptions in the context of differing work participation outcomes: exploring the influence of significant others in persistent back pain. *BMC musculoskeletal disorders*, *14*, 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-48>

Buckelew, S. P., Huyser, B., Hewett, J. E., Parker, J. C., Johnson, J. C., Conway, R., & Kay, D. R. (1996). Self-efficacy predicting outcome among fibromyalgia subjects. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*, *9*(2), 97–104. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199604\)9:2<97::aid-anr1790090205>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199604)9:2<97::aid-anr1790090205>3.0.co;2-f)

Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G., Lepège, A., Sullivan, M., Wood-Dauphinee, S., Gandek, B., Wagner, A., Aaronson, N., Bech, P., Fukuhara, S., Kaasa, S., & Ware, J. E., Jr (1998). Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology*, *51*(11), 913–923. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00082-1)

Burger, A. J., Lumley, M. A., Carty, J. N., Latsch, D. V., Thakur, E. R., Hyde-Nolan, M. E., Hijazi, A. M., & Schubiner, H. (2016). The effects of a novel psychological attribution and emotional awareness and expression therapy for chronic musculoskeletal pain: A preliminary, uncontrolled trial. *Journal of Psychosomatic Research*, *81*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.12.003>

Burke, A. L., Mathias, J. L., & Denson, L. A. (2015). Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *The British journal of clinical psychology*, *54*(3), 345–360. <https://doi.org/10.1111/bjc.12078>

Burns, J. W., Nielson, W. R., Jensen, M. P., Heapy, A., Czapinski, R., & Kerns, R. D. (2015). Specific and general therapeutic mechanisms in cognitive behavioral treatment of chronic pain. *Journal of consulting and clinical psychology*, *83*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1037/a0037208>

Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience*, *14*(7), 502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>

Calati, R., Artero, S., Courtet, P., & Lopez-Castroman, J. (2016). Framing the impact of physical pain on suicide attempts. A reply to Stubbs. *Journal of psychiatric research*, *72*, 102–103. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.018>

Cameron, K., Ogrodniczuk, J., & Hadjipavlou, G. (2014). Changes in alexithymia following psychological intervention: a review. *Harvard review of psychiatry*, *22*(3), 162–178. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000036>

Caraceni, A., Mendoza, T. R., Mencia, E., Baratella, C., Edwards, K., Forjaz, M. J., Martini, C., Serlin, R. C., de Conno, F., & Cleeland, C. S. (1996). A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain*, *65*(1), 87–92. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00156-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00156-5)

Chaves, J. F., & Brown, J. M. (1987). Spontaneous cognitive strategies for the control of clinical pain and stress. *Journal of behavioral medicine*, *10*(3), 263–276. <https://doi.org/10.1007/BF00846540>

Chen, Z.S. (2021). Decoding pain from brain activity. *Journal of neural engineering*, *18*(5), 10.1088/1741-2552/ac28d4. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac28d4>

Chiarotto, A., Vanti, C., Ostelo, R. W., Ferrari, S., Tedesco, G., Rocca, B., Pillastrini, P., & Monticone, M. (2015). The Pain Self-Efficacy Questionnaire: Cross-Cultural Adaptation into Italian and Assessment of Its Measurement Properties. *Pain*

*practice: the official journal of World Institute of Pain*, 15(8), 738–747.  
<https://doi.org/10.1111/papr.12242>

Clark, J., Nijs, J., Yeowell, G., & Goodwin, P. C. (2017). What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain physician*, 20(6), 487–500.

Cleeland C. S. (1984). The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer*, 54(11 Suppl), 2635–2641. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19841201\)54:2+<2635::aid-cncr2820541407>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841201)54:2+<2635::aid-cncr2820541407>3.0.co;2-p)

Cleeland, C. S. (1989). Measurement of pain by subjective report. In C.R. Chapman, & J.D. Loeser (Cur.), *Issues in Pain Measurement. Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 12 (pp. 391-403). New York: Raven Press.

Cleeland, C. S. (2009). *The brief pain inventory user guide*. Houston, TX: The University of Texas MD Anderson Cancer Center.

Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 23(2), 129–138.

Clements, F. E. (1954). Use of cluster analysis with anthropological data. *American Anthropologist*, 56, 180–99.

Cohen, J. (1973). Eta-Squared and Partial Eta-Squared in Fixed Factor Anova Designs. *Educational and Psychological Measurement*, 33(1), 107–112.  
<https://doi.org/10.1177/001316447303300111>

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd Edn*. Abingdon: Routledge.

Cohen, S. P., & Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, f7656. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>

Conrad, R., Schilling, G., Bausch, C., Nadstawek, J., Wartenberg, H. C., Wegener, I., Geiser, F., Imbierowicz, K., & Liedtke, R. (2007). Temperament and character personality profiles and personality disorders in chronic pain patients. *Pain*, 133(1-3), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.024>

Costa, L., Maher, C. G., McAuley, J. H., Hancock, M. J., & Smeets, R. J. (2011). Self-efficacy is more important than fear of movement in mediating the relationship between pain and disability in chronic low back pain. *European journal of pain (London, England)*, 15(2), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.014>

Costantini, M., Musso, M., Viterbori, P., Bonci, F., Del Mastro, L., Garrone, O., Venturini, M., & Morasso, G. (1999). Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 7(3), 121–127. <https://doi.org/10.1007/s005200050241>

Coulombe, M. A., Lawrence, K. S., Moulin, D. E., Morley-Forster, P., Shokouhi, M., Nielson, W. R., & Davis, K. D. (2017). Lower Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Related to Negative Affect and Clinical Manifestations of Fibromyalgia. *Frontiers in neuroanatomy*, 11, 47. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00047>

Craig A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225, 72–82. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05990.x>

Cramer, H. (1946) *Mathematical Methods in Statistics*. Princeton University Press, Princeton.

Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16(3), 297–334. doi:10.1007/bf02310555.

Davidson, J. R., Aime, A., Ivers, H., & Morin, C. M. (2009). Characteristics of individuals with insomnia who seek treatment in a clinical setting versus those who volunteer for a randomized controlled trial. *Behavioral sleep medicine*, 7(1), 37–52. <https://doi.org/10.1080/15402000802577769>

de Boer, M. J., Struys, M. M., & Versteegen, G. J. (2012). Pain-related catastrophizing in pain patients and people with pain in the general population. *European journal of pain (London, England)*, 16(7), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00136.x>

Declercq, F., Vanheule, S., & Deheegher, J. (2010). Alexithymia and posttraumatic stress: subscales and symptom clusters. *Journal of clinical psychology*, 66(10), 1076–1089. <https://doi.org/10.1002/jclp.20715>

Dersh, J., Polatin, P. B., & Gatchel, R. J. (2002). Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosomatic medicine*, 64(5), 773–786. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000024232.11538.54>

Dersh, J., Polatin, P. B., & Gatchel, R. J. (2002). Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosomatic medicine*, 64(5), 773–786. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000024232.11538.54>

Desrochers, G., Bergeron, S., Khalifé, S., Dupuis, M. J., & Jodoin, M. (2010). Provoked vestibulodynia: psychological predictors of topical and cognitive-behavioral

treatment outcome. *Behaviour research and therapy*, 48(2), 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.09.014>

Di Lernia, D., Serino, S., & Riva, G. (2016b). Pain in the body. Altered interoception in chronic pain conditions: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 71, 328–341. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.015>

Di Lernia, D., Serino, S., Cipresso, P., & Riva, G. (2016a). Ghosts in the Machine. Interoceptive Modeling for Chronic Pain Treatment. *Frontiers in neuroscience*, 10, 314. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00314>

Di Tella, M., & Castelli, L. (2016). Alexithymia in Chronic Pain Disorders. *Current rheumatology reports*, 18(7), 41. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0592-x>

Di Tella, M., Ghiggia, A., Tesio, V., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., & Castelli, L. (2017). Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *Journal of affective disorders*, 208, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.080>

Diatchenko, L., Fillingim, R. B., Smith, S. B., & Maixner, W. (2013). The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nature reviews. Rheumatology*, 9(6), 340–350. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.43>

Diatchenko, L., Nackley, A. G., Tchivileva, I. E., Shabalina, S. A., & Maixner, W. (2007). Genetic architecture of human pain perception. *Trends in genetics : TIG*, 23(12), 605–613. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.09.004>

Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*, 14(1), 135–143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>

Doan, L., Manders, T., & Wang, J. (2015). Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural plasticity*, 2015, 504691. <https://doi.org/10.1155/2015/504691>

Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *Jama*, 315(15), 1624-1645.

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 9, 457–467. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>

Dumenci, L., Kroenke, K., Keefe, F. J., Ang, D. C., Slover, J., Perera, R. A., & Riddle, D. L. (2020). Disentangling trait versus state characteristics of the Pain

Catastrophizing Scale and the PHQ-8 Depression Scale. *European journal of pain (London, England)*, 24(8), 1624–1634. <https://doi.org/10.1002/ejp.1619>

Dworkin, R. H., McDermott, M. P., Farrar, J. T., O'Connor, A. B., & Senn, S. (2014). Interpreting patient treatment response in analgesic clinical trials: implications for genotyping, phenotyping, and personalized pain treatment. *Pain*, 155(3), 457–460. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.019>

Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., Martin, S., ... IMMPACT (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1-2), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>

Dworkin, R. H., Turk, D. C., Peirce-Sandner, S., Burke, L. B., Farrar, J. T., Gilron, I., Jensen, M. P., Katz, N. P., Raja, S. N., Rappaport, B. A., Rowbotham, M. C., Backonja, M. M., Baron, R., Bellamy, N., Bhagwagar, Z., Costello, A., Cowan, P., Fang, W. C., Hertz, S., Jay, G. W., ... Ziegler, D. (2012). Considerations for improving assay sensitivity in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 153(6), 1148–1158. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.003>

Edwards, R. R., & Fillingim, R. B. (2001). Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *The journal of pain*, 2(6), 307–317. <https://doi.org/10.1054/jpai.2001.25525>

Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Sullivan, M. D., Turk, D. C., & Wasan, A. D. (2016). The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *The journal of pain*, 17(9 Suppl), T70–T92. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.01.001>

Edwards, R. R., Dworkin, R. H., Turk, D. C., Angst, M. S., Dionne, R., Freeman, R., Hansson, P., Haroutounian, S., Arendt-Nielsen, L., Attal, N., Baron, R., Brell, J., Bujanover, S., Burke, L. B., Carr, D., Chappell, A. S., Cowan, P., Etropolski, M., Fillingim, R. B., Gewandter, J. S., ... Yarnitsky, D. (2018). Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*, 157(9), 1851–1871. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000602>

Eliassen, M., Kreiner, S., Ebstrup, J. F., Poulsen, C. H., Lau, C. J., Skovbjerg, S., Fink, P. K., & Jørgensen, T. (2016). Somatic Symptoms: Prevalence, Co-Occurrence and Associations with Self-Perceived Health and Limitations Due To Physical Health - A Danish Population-Based Study. *PloS one*, 11(3), e0150664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150664>

Elman, I., & Borsook, D. (2016). Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron*, 89(1), 11–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>

Engel G. L. (1959). Psychogenic pain and pain-prone patient. *The American journal of medicine*, 26(6), 899–918. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90212-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90212-8)

Fanciullo, G. J., Hanscom, B., Weinstein, J. N., Chawarski, M. C., Jamison, R. N., & Baird, J. C. (2003). Cluster analysis classification of SF-36 profiles for patients with spinal pain. *Spine*, 28(19), 2276–2282. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000084880.33281.EB>

Farrar, J. T., Dworkin, R. H., & Max, M. B. (2006). Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *Journal of pain and symptom management*, 31(4), 369–377. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.08.018>

Farrar, J. T., Young, J. P., Jr, LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, M. R. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149–158. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00349-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00349-9)

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>

Fernandez, E. (2002). *Anxiety, depression, and anger in pain: Research findings and clinical options*. Advanced Psychological Resources.

Fernandez, M., Colodro-Conde, L., Hartvigsen, J., Ferreira, M. L., Refshauge, K. M., Pinheiro, M. B., Ordoñana, J. R., & Ferreira, P. H. (2017). Chronic low back pain and the risk of depression or anxiety symptoms: insights from a longitudinal twin study. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 17(7), 905–912. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.02.009>

Ferreira, M. L., Herbert, R. D., Ferreira, P. H., Latimer, J., Ostelo, R. W., Grotle, M., & Barrett, B. (2013). The smallest worthwhile effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and physiotherapy for chronic low back pain: a benefit-harm trade-off study. *Journal of clinical epidemiology*, 66(12), 1397–1404. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.018>

Fillingim, R. B. Y., Turk, R. P. D. C. (2016) Pain in the elderly. In Sierra, F. K. (editor). *Advances in Geroscience*. New York: Springer.

Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental



findings. *The journal of pain*, 10(5), 447–485. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.001>

Fillingim, R. B., Wallace, M. R., Herbstman, D. M., Ribeiro-Dasilva, M., & Staud, R. (2008). Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral diseases*, 14(8), 673–682. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01458.x>

Fishbain, D. A., Cole, B., Cutler, R. B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (2006). Chronic pain and the measurement of personality: do states influence traits?. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 7(6), 509–529. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00239.x>

Fishbain, D. A., Cutler, R., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (1997). Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *The Clinical journal of pain*, 13(2), 116–137. <https://doi.org/10.1097/00002508-199706000-00006>

Fishbain, D. A., Lewis, J. E., Gao, J., Cole, B., & Steele Rosomoff, R. (2009). Is chronic pain associated with somatization/hypochondriasis? An evidence-based structured review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 9(6), 449–467. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00309.x>

Fitzgibbon, M., Finn, D. P., & Roche, M. (2015). High Times for Painful Blues: The Endocannabinoid System in Pain-Depression Comorbidity. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(3), pyv095. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv095>

Fossati, A., Borroni, S., & Del Corno, F. (2015). *Scale di valutazione adulti: DSM-5*. Milano: Raffaello Cortina Editore.

French, D. J., Holroyd, K. A., Pinell, C., Malinoski, P. T., O'Donnell, F., & Hill, K. R. (2000). Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache*, 40(8), 647–656. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.040008647.x>

Friebel, U., Eickhoff, S. B., & Lotze, M. (2011). Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *NeuroImage*, 58(4), 1070–1080. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.022>

Gamsa A. (1994). The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. *Pain*, 57(1), 5–15. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90103-1)

Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries:

results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1171–1178. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00109-7)

Gatchel, R. J., McGeary, D. D., McGeary, C. A., & Lippe, B. (2014). Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *The American psychologist*, 69(2), 119–130. <https://doi.org/10.1037/a0035514>

Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*, 133(4), 581–624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>

Gauthier, K., Dulong, C., & Arg ez, C. (2019). Multidisciplinary Treatment Programs for Patients with Chronic Non-Malignant Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines – An Update. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. PMID: 31449369

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

George, S. Z., Parr, J. J., Wallace, M. R., Wu, S. S., Borsa, P. A., Dai, Y., & Fillingim, R. B. (2014). Inflammatory genes and psychological factors predict induced shoulder pain phenotype. *Medicine and science in sports and exercise*, 46(10), 1871–1881. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000328>

George, S. Z., Wallace, M. R., Wright, T. W., Moser, M. W., Greenfield, W. H., 3rd, Sack, B. K., Herbstman, D. M., & Fillingim, R. B. (2008). Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*, 136(1-2), 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.019>

George, S. Z., Wallace, M. R., Wu, S. S., Moser, M. W., Wright, T. W., Farmer, K. W., Borsa, P. A., Parr, J. J., Greenfield, W. H., 3rd, Dai, Y., Li, H., & Fillingim, R. B. (2015). Biopsychosocial influence on shoulder pain: risk subgroups translated across preclinical and clinical prospective cohorts. *Pain*, 156(1), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000012>

Gerdle, B.,  kerblom, S., Brodda Jansen, G., Enthoven, P., Ernberg, M., Dong, H. J., St lnacke, B. M.,  ng, B. O., & Boersma, K. (2019). Who benefits from multimodal rehabilitation - an exploration of pain, psychological distress, and life impacts in over

35,000 chronic pain patients identified in the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. *Journal of pain research*, 12, 891–908. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190003>

Gerdle, B., Åkerblom, S., Brodda Jansen, G., Enthoven, P., Ernberg, M., Dong, H. J., Stålnacke, B. M., Äng, B. O., & Boersma, K. (2019). Who benefits from multimodal rehabilitation - an exploration of pain, psychological distress, and life impacts in over 35,000 chronic pain patients identified in the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation. *Journal of pain research*, 12, 891–908. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190003>

Gerrits, M. M., van Marwijk, H. W., van Oppen, P., van der Horst, H., & Penninx, B. W. (2015). Longitudinal association between pain, and depression and anxiety over four years. *Journal of psychosomatic research*, 78(1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.011>

Glasziou, P. P., & Irwig, L. M. (1995). An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(7016), 1356–1359. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7016.1356>

Glattacker, M., Heyduck, K., & Jakob, T. (2018). Yellow flags as predictors of rehabilitation outcome in chronic low back pain. *Rehabilitation Psychology*, 63(3), 408–417. <https://doi.org/10.1037/rep0000200>

Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health*, 11, 770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>

Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A., Petzke, F., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 4), 835–843. <https://doi.org/10.1093/brain/awh098>

Grant, M., O-Beirne-Elliman, J., Froud, R., Underwood, M., & Seers, K. (2019). The work of return to work. Challenges of returning to work when you have chronic pain: a meta-ethnography. *BMJ open*, 9(6), e025743. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025743>

Gross, J. J. (2015). The extended process model of emotion regulation: Elaborations, applications, and future directions. *Psychological Inquiry*, 26(1), 130-137.

Gruszka, W., Owczarek, A. J., Glinianowicz, M., Bąk-Sosnowska, M., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2021). Is there a difference in body size dissatisfaction between the patients with obesity seeking and not seeking treatment for obesity?. *BMC public health*, 21(1), 1754. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11771-z>

Gullone E. (2000). The development of normal fear: a century of research. *Clinical psychology review*, 20(4), 429–451. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(99\)00034-3](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(99)00034-3)

Gurung, T., Ellard, D. R., Mistry, D., Patel, S., & Underwood, M. (2015). Identifying potential moderators for response to treatment in low back pain: A systematic review. *Physiotherapy*, 101(3), 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.01.006>

Gustin, S. M., Burke, L. A., Peck, C. C., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2016). Pain and Personality: Do Individuals with Different Forms of Chronic Pain Exhibit a Mutual Personality?. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 16(4), 486–494. <https://doi.org/10.1111/papr.12297>

Haase, L., May, A. C., Falahpour, M., Isakovic, S., Simmons, A. N., Hickman, S. D., Liu, T. T., & Paulus, M. P. (2015). A pilot study investigating changes in neural processing after mindfulness training in elite athletes. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 229. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00229>

Hagel, S., Lindqvist, E., Petersson, I. F., Meesters, J. J., Klokkerud, M., Aanerud, G. J., Stovgaard, I. H., Hørslev-Petersen, K., Strömbeck, B., Vliet Vlieland, T. P., Bremander, A., & Scandinavian Team Arthritis Register - European Team Initiative for Care Research (STAR-ETIC) collaboration (2014). Which patients improve the most after arthritis rehabilitation? A study of predictors in patients with inflammatory arthritis in Northern Europe, the STAR-ETIC collaboration. *Journal of rehabilitation medicine*, 46(3), 250–257. <https://doi.org/10.2340/16501977-1267>

Hansen M. M. (2015). A feasibility pilot study on the use of complementary therapies delivered via mobile technologies on Icelandic surgical patients' reports of anxiety, pain, and self-efficacy in healing. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 92. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0613-8>

Hashmi, J. A., & Davis, K. D. (2014). Deconstructing sex differences in pain sensitivity. *Pain*, 155(1), 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.039>

Hastie, B. A., Riley, J. L., 3rd, Kaplan, L., Herrera, D. G., Campbell, C. M., Virtusio, K., Mogil, J. S., Wallace, M. R., & Fillingim, R. B. (2012). Ethnicity interacts with the OPRM1 gene in experimental pain sensitivity. *Pain*, 153(8), 1610–1619. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.022>

Hayward, R., & Stynes, S. (2021). Self-efficacy as a prognostic factor and treatment moderator in chronic musculoskeletal pain patients attending pain management programmes: A systematic review. *Musculoskeletal care*, 19(3), 278–292. <https://doi.org/10.1002/msc.1533>

Herrmann, C. (1997). International experiences with the hospital anxiety and depression scale: A review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(1), 17–41. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00216-4)

Hill, J. C., Lewis, M., Sim, J., Hay, E. M., & Dziedzic, K. (2007). Predictors of poor outcome in patients with neck pain treated by physical therapy. *The Clinical journal of pain*, 23(8), 683–690. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181468e67>

Hirsh, A. T., Bockow, T. B., & Jensen, M. P. (2011). Catastrophizing, pain, and pain interference in individuals with disabilities. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 90(9), 713–722. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31822409b2>

Hirsh, A. T., Kupper, A. E., Carter, G. T., & Jensen, M. P. (2010). Psychosocial factors and adjustment to pain in individuals with postpolio syndrome. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 89(3), 213–224. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181c9f9a1>

Honkalampi, K., Koivumaa-Honkanen, H., Lehto, S. M., Hintikka, J., Haatainen, K., Rissanen, T., & Viinamäki, H. (2010). Is alexithymia a risk factor for major depression, personality disorder, or alcohol use disorders? A prospective population-based study. *Journal of psychosomatic research*, 68(3), 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.010>

Hooten W. M. (2016). Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 91(7), 955–970. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.029>

Horta-Baas, G., & Romero-Figueroa, M. (2019). Self-reported disability in women with fibromyalgia from a tertiary care center. *Advances in rheumatology (London, England)*, 59(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0086-4>

Howe, C. Q., Robinson, J. P., & Sullivan, M. D. (2015). Psychiatric and psychological perspectives on chronic pain. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 26(2), 283–300. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.12.003>

Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2016). Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Molecular medicine reports*, 14(4), 2899–2903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5585>

Huijnen, I. P., Rusu, A. C., Scholich, S., Meloto, C. B., & Diatchenko, L. (2015). Subgrouping of low back pain patients for targeting treatments: evidence from genetic, psychological, and activity-related behavioral approaches. *The Clinical journal of pain*, 31(2), 123–132. <https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000100>

Hylands-White, N., Duarte, R. V., & Raphael, J. H. (2017). An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatology international*, 37(1), 29–42. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3481-8>

Iani, L., Lauriola, M., & Costantini, M. (2014). A confirmatory bifactor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an Italian community sample. *Health and quality of life outcomes*, 12, 84. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-84>

Institute for Clinical and Economic Review (2017). *Cognitive and Mind-Body Therapies for Chronic Low Back and Neck Pain: Effectiveness and Value*. <https://icer-review.org/material/back-and-neck-pain-evidence-report/>

Institute of Medicine (2011). *Relieving Pain in America: A Blueprint For Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: National Academies Press.

International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6, 249–52.

Jena, A. B., Goldman, D., Weaver, L., & Karaca-Mandic, P. (2014). Opioid prescribing by multiple providers in Medicare: retrospective observational study of insurance claims. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1393. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1393>

Johansen, J. P., Tarpley, J. W., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2010). Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray. *Nature neuroscience*, 13(8), 979–986. <https://doi.org/10.1038/nn.2594>

Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (1999). New clinical practice guidelines standards. *Joint Commission perspectives*, 19(5), 6–8.

Jones, C. M., Mack, K. A., & Paulozzi, L. J. (2013). Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA*, 309(7), 657–659. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.272>

Kalapurakkel, S., Carpino, E. A., Lebel, A., & Simons, L. E. (2015). "Pain Can't Stop Me": Examining Pain Self-Efficacy and Acceptance as Resilience Processes Among Youth With Chronic Headache. *Journal of pediatric psychology*, 40(9), 926–933. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu091>

Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R. W., Guzman, J., & van Tulder, M. W. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial

rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>

Karels, C. H., Bierma-Zeinstra, S. M., Burdorf, A., Verhagen, A. P., Nauta, A. P., & Koes, B. W. (2007). Social and psychological factors influenced the course of arm, neck and shoulder complaints. *Journal of clinical epidemiology*, 60(8), 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.11.012>

Kashdan, T. B., Barrett, L. F., & McKnight, P. E. (2015). Unpacking emotion differentiation: Transforming unpleasant experience by perceiving distinctions in negativity. *Current Directions in Psychological Science*, 24(1), 10–16. <https://doi.org/10.1177%2F0963721414550708>

Katz, J., Rosenbloom, B. N., & Fashler, S. (2015). Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 60(4), 160–167. <https://doi.org/10.1177/070674371506000402>

Keedy, N. H., Keffala, V. J., Altmaier, E. M., & Chen, J. J. (2014). Health locus of control and self-efficacy predict back pain rehabilitation outcomes. *The Iowa orthopaedic journal*, 34, 158–165.

Keller, S., Bann, C. M., Dodd, S. L., Schein, J., Mendoza, T. R., & Cleeland, C. S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *The Clinical journal of pain*, 20(5), 309–318. <https://doi.org/10.1097/00002508-200409000-00005>

Kerns, R. D., & Jacob, M. C. (1995). Toward an integrative diathesis-stress model of chronic pain. In *Handbook of health and rehabilitation psychology* (pp. 325–340). Springer, Boston, MA.

Kim, H., Chen, L., Lim, G., Sung, B., Wang, S., McCabe, M. F., Rusanescu, G., Yang, L., Tian, Y., & Mao, J. (2012). Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2940–2954. <https://doi.org/10.1172/JCI61884>

Kim, J., Loggia, M. L., Cahalan, C. M., Harris, R. E., Beissner, F., Dr Phil Nat, Garcia, R. G., Kim, H., Wasan, A. D., Edwards, R. R., & Napadow, V. (2015). The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(5), 1395–1405. <https://doi.org/10.1002/art.39043>

Kooiman, C. G., Spinhoven, P., & Trijsburg, R. W. (2002). The assessment of alexithymia: a critical review of the literature and a psychometric study of the Toronto

Alexithymia Scale-20. *Journal of psychosomatic research*, 53(6), 1083–1090. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00348-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00348-3)

Kristman, V., Manno, M., & Côté, P. (2004). Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much?. *European journal of epidemiology*, 19(8), 751–760. <https://doi.org/10.1023/b:ejep.0000036568.02655.f8>

Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2002). The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic medicine*, 64(2), 258–266. <https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>

Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Löwe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General hospital psychiatry*, 32(4), 345–359. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006>

Kroenke, K., Wu, J., Bair, M. J., Krebs, E. E., Damush, T. M., & Tu, W. (2011). Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *The journal of pain*, 12(9), 964–973. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.03.003>

LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20(5), 937–945. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80475-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80475-4)

Lamé, I. E., Peters, M. L., Kessels, A. G., Van Kleef, M., & Patijn, J. (2008). Test-retest stability of the Pain Catastrophizing Scale and the Tampa Scale for Kinesiophobia in chronic pain over a longer period of time. *Journal of health psychology*, 13(6), 820–826. <https://doi.org/10.1177/1359105308093866>

Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>

Lape, E. C., Selzer, F., Collins, J. E., Losina, E., & Katz, J. N. (2020). Stability of Measures of Pain Catastrophizing and Widespread Pain Following Total Knee Replacement. *Arthritis care & research*, 72(8), 1096–1103. <https://doi.org/10.1002/acr.24000>

Larsson, B., Gerdle, B., Bernfort, L., Levin, L. Å., & Dragioti, E. (2017). Distinctive subgroups derived by cluster analysis based on pain and psychological symptoms in Swedish older adults with chronic pain - a population study (PainS65+). *BMC geriatrics*, 17(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0591-4>



Lau, S. C., Bhattacharjya, S., Fong, M. W., Nicol, G. E., Lenze, E. J., Baum, C., Hardi, A., & Wong, A. W. (2020). Effectiveness of theory-based digital self-management interventions for improving depression, anxiety, fatigue and self-efficacy in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of telemedicine and telecare*, 1357633X20955122. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1357633X20955122>

Lautenbacher S. (2012). Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 13 Suppl 2, S44–S50. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01326.x>

Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 115(3), 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.025>

Lazaridou, A., Kim, J., Cahalan, C. M., Loggia, M. L., Franceschelli, O., Berna, C., Schur, P., Napadow, V., & Edwards, R. R. (2017). Effects of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on Brain Connectivity Supporting Catastrophizing in Fibromyalgia. *The Clinical journal of pain*, 33(3), 215–221. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000422>

Leadley, R. M., Armstrong, N., Lee, Y. C., Allen, A., & Kleijnen, J. (2012). Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 26(4), 310–325. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.736933>

Lemche, E., Brammer, M. J., David, A. S., Surguladze, S. A., Phillips, M. L., Sierra, M., Williams, S. C., & Giampietro, V. P. (2013). Interoceptive-reflective regions differentiate alexithymia traits in depersonalization disorder. *Psychiatry research*, 214(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.05.006>

Lerman, S. F., Rudich, Z., Brill, S., Shalev, H., & Shahar, G. (2015). Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosomatic medicine*, 77(3), 333–341. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000158>

Lieberman, M. D., Eisenberger, N. I., Crockett, M. J., Tom, S. M., Pfeifer, J. H., & Way, B. M. (2007). Putting feelings into words: affect labeling disrupts amygdala activity in response to affective stimuli. *Psychological science*, 18(5), 421–428. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01916.x>

Lieberman, M. D., Inagaki, T. K., Tabibnia, G., & Crockett, M. J. (2011). Subjective responses to emotional stimuli during labeling, reappraisal, and

distraction. *Emotion* (Washington, D.C.), 11(3), 468–480.  
<https://doi.org/10.1037/a0023503>

Lindquist, K. A., & Barrett, L. F. (2008). Emotional complexity. In Lewis, M., Haviland-Jones, J., Feldman Barret, L. (editors). *Handbook of Emotions*. New York: The Guilford Press.

Linton S. J. (2013). A Transdiagnostic Approach to Pain and Emotion. *Journal of applied biobehavioral research*, 18(2), 82–103. <https://doi.org/10.1111/jabr.12007>

Linton, S. J., & Bergbom, S. (2011). Understanding the link between depression and pain. *Scandinavian journal of pain*, 2(2), 47–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2011.01.005>

Linton, S. J., Nicholas, M. K., MacDonald, S., Boersma, K., Bergbom, S., Maher, C., & Refshauge, K. (2011). The role of depression and catastrophizing in musculoskeletal pain. *European journal of pain (London, England)*, 15(4), 416–422.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.009>

Lipowski Z. J. (1988). Somatization: the concept and its clinical application. *The American journal of psychiatry*, 145(11), 1358–1368.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.145.11.1358>

Little, R. J. (1988). A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *Journal of the American statistical Association*, 83(404), 1198–1202. <https://doi.org/10.2307/2290157>

Lohoff F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*, 12(6), 539–546. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>

LoMartire, R., Äng, B. O., Gerdle, B., & Vixner, L. (2020). Psychometric properties of Short Form-36 Health Survey, EuroQol 5-dimensions, and Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with chronic pain. *Pain*, 161(1), 83–95.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001700>

López-Solà, M., Pujol, J., Hernández-Ribas, R., Harrison, B. J., Ortiz, H., Soriano-Mas, C., Deus, J., Menchón, J. M., Vallejo, J., & Cardoner, N. (2010). Dynamic assessment of the right lateral frontal cortex response to painful stimulation. *NeuroImage*, 50(3), 1177–1187.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.031>

Lorig, K., Chastain, R. L., Ung, E., Shoor, S., & Holman, H. R. (1989). Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with

arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 32(1), 37–44.  
<https://doi.org/10.1002/anr.1780320107>

Lötsch, J., Stuck, B., & Hummel, T. (2006). The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behavioral neuroscience*, 120(6), 1218–1224. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.6.1218>

Love, A. W., & Peck, C. L. (1987). The MMPI and psychological factors in chronic low back pain: A review. *Pain*, 28(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91054-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91054-2)

Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., Xie, Y., & Xu, H. (2016). Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neuroscience bulletin*, 32(2), 191–201. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y>

Luckett, T., Butow, P. N., King, M. T., Oguchi, M., Heading, G., Hackl, N. A., Rankin, N., & Price, M. A. (2010). A review and recommendations for optimal outcome measures of anxiety, depression and general distress in studies evaluating psychosocial interventions for English-speaking adults with heterogeneous cancer diagnoses. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(10), 1241–1262. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0932-8>

Luminet, O., Bagby, R.M., Taylor, G.J. (2018) *Alexithymia: advances in research, theory, and clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108241595>

Lumley, M. A., Neely, L. C., & Burger, A. J. (2007). The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *Journal of personality assessment*, 89(3), 230–246. <https://doi.org/10.1080/00223890701629698>

Lumley, M. A., Radcliffe, A. M., Macklem, D. J., Mosley-Williams, A., Leisen, J. C., Huffman, J. L., D'Souza, P. J., Gillis, M. E., Meyer, T. M., Kraft, C. A., & Rapport, L. J. (2005). Alexithymia and pain in three chronic pain samples: comparing Caucasians and African Americans. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 6(3), 251–261. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05036.x>

Lumley, M. A., Smith, J. A., & Longo, D. J. (2002). The relationship of alexithymia to pain severity and impairment among patients with chronic myofascial pain: comparisons with self-efficacy, catastrophizing, and depression. *Journal of psychosomatic research*, 53(3), 823–830. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00337-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00337-9)

Lungoboni, F. & Zamboni, L. (2015). Fisiopatologia del dolore cronico e tecniche non farmacologiche di trattamento. In F. Lungoboni & L. Zamboni (Cur.), *Analgesici oppioidi. Uso, abuso e addiction. Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso* (pp. 40-77). Verona: CLAD.

Magellan Health Services (2014). *Clinical Practice Guideline for Assessing and Managing the Suicidal Patient*. Columbia, Maryland.

Makris, U. E., Abrams, R. C., Gurland, B., & Reid, M. C. (2014). Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*, *312*(8), 825–836. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9405>

Malik, K. M., Beckerly, R., & Imani, F. (2018). Musculoskeletal Disorders a Universal Source of Pain and Disability Misunderstood and Mismanaged: A Critical Analysis Based on the U.S. Model of Care. *Anesthesiology and pain medicine*, *8*(6), e85532. <https://doi.org/10.5812/aapm.85532>

Malmgren-Olsson, E. B., & Bergdahl, J. (2006). Temperament and character personality dimensions in patients with nonspecific musculoskeletal disorders. *The Clinical journal of pain*, *22*(7), 625–631. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000210907.65170.a3>

Mankovsky, T., Lynch, M., Clark, A., Sawynok, J., & Sullivan, M. J. (2012). Pain catastrophizing predicts poor response to topical analgesics in patients with neuropathic pain. *Pain research & management*, *17*(1), 10–14. <https://doi.org/10.1155/2012/970423>

Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., Halonen, P., & Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*, *89*(2-3), 175–180. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00361-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00361-4)

Marbach, J. J., & Levitt, M. (1976). Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in facial pain patients. *Journal of dental research*, *55*(4), 711. <https://doi.org/10.1177/00220345760550043801>

Martinez-Calderon, J., PT, MSc, Meeus, M., PT, PhD, Struyf, F., PT, PhD, & Luque-Suarez, A., PT, PhD (2020). The role of self-efficacy in pain intensity, function, psychological factors, health behaviors, and quality of life in people with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Physiotherapy theory and practice*, *36*(1), 21–37. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1482512>

Matic, M., van den Bosch, G. E., de Wildt, S. N., Tibboel, D., & van Schaik, R. (2016). Genetic variants associated with thermal pain sensitivity in a paediatric

population. *Pain*, 157(11), 2476–2482.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000664>

Mattila, A. K., Kronholm, E., Jula, A., Salminen, J. K., Koivisto, A. M., Mielonen, R. L., & Joukamaa, M. (2008). Alexithymia and somatization in general population. *Psychosomatic medicine*, 70(6), 716–722.  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816ffc39>

Mazza, M., Mazza, O., Pomponi, M., Di Nicola, M., Padua, L., Vicini, M., Bria, P., & Mazza, S. (2009). What is the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on temperament and character in patients with fibromyalgia?. *Comprehensive psychiatry*, 50(3), 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.08.004>

McBeth, J., Macfarlane, G. J., Benjamin, S., & Silman, A. J. (2001). Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis and rheumatism*, 44(4), 940–946. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<940::AID-ANR151>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<940::AID-ANR151>3.0.CO;2-S)

McBeth, J., Nicholl, B. I., Cordingley, L., Davies, K. A., & Macfarlane, G. J. (2010). Chronic widespread pain predicts physical inactivity: results from the prospective EPIFUND study. *European journal of pain (London, England)*, 14(9), 972–979. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.03.005>

McCluskey, S., Brooks, J., King, N., & Burton, K. (2011). The influence of 'significant others' on persistent back pain and work participation: a qualitative exploration of illness perceptions. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 236. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-236>

McEwen B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 1–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>

Meints, S. M., & Edwards, R. R. (2018). Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 87(Pt B), 168–182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.017>

Melin, E. O., Thulesius, H. O., & Persson, B. A. (2010). Affect School for chronic benign pain patients showed improved alexithymia assessments with TAS-20. *BioPsychoSocial medicine*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-4-5>

Melzack R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3), 277–299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)

- Melzack R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain, Suppl 6*, S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Melzack R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of dental education*, 65(12), 1378–1382.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Melzack, R., Israel, R., Lacroix, R., & Schultz, G. (1997). Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain: a journal of neurology*, 120 (Pt 9), 1603–1620. <https://doi.org/10.1093/brain/120.9.1603>
- Mendoza, T., Mayne, T., Rublee, D., & Cleeland, C. (2006). Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European journal of pain*, 10(4), 353-361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.002>
- Meredith, P., Strong, J., & Feeney, J. A. (2006). Adult attachment, anxiety, and pain self-efficacy as predictors of pain intensity and disability. *Pain*, 123(1-2), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.025>
- Merskey H. (2004). Pain disorder, hysteria or somatization?. *Pain research & management*, 9(2), 67–71. <https://doi.org/10.1155/2004/605328>
- Merskey, H. (2000). Pain, psychogenesis, and psychiatric diagnosis. *International Review of Psychiatry*, 12(2), 99-102. <https://doi.org/10.1080/09540260050007417>
- Merskey, H. and Bogduk, N. (1994) *Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy*. IASP Press, Seattle. <http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>
- Mersky, H., & Spear, F.G. (1967). *Pain: psychological and psychiatric aspects*. Bailliere, Tindall and Cassell: London.
- Millan M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66(6), 355–474. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00009-6)
- Ministero della Salute (2010). *Il dolore cronico in medicina generale*. Milano: Value Relations International.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., & Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British journal of health psychology*, 16(4), 799–814. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8287.2011.02016.x>

Mogil J. S. (2012). Pain genetics: past, present and future. *Trends in genetics: TIG*, 28(6), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.02.004>

Mogil J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(12), 859–866. <https://doi.org/10.1038/nrn3360>

Molinari, E., & Castelnuovo, G. (Eds.). (2010). *Psicologia clinica del dolore*. Springer Science & Business Media.

Monticone, M., Baiardi, P., Ferrari, S., Foti, C., Mugnai, R., Pillastrini, P., Rocca, B., & Vanti, C. (2012). Development of the Italian version of the Pain Catastrophising Scale (PCS-I): cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, validity and sensitivity to change. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 21(6), 1045–1050. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0007-4>

Morey, L.C. (1991). *Personality Assessment Inventory (PA7)*. Lutz, FL: PAR.

Morey, L.C. (1997). *Personality Assessment Screener (PAS)*. Lutz, FL: PAR.

Morey, L.C. (2020) *PAS - Personality Assessment Screener*. Ad. it. di C. Pignolo, L. Abbate, M. Lang, M. Matta, P. Porcelli, A. Zennaro. Firenze: Hogrefe Editore.

Nakao, M., Barsky, A. J., Kumano, H., & Kuboki, T. (2002). Relationship between somatosensory amplification and alexithymia in a Japanese psychosomatic clinic. *Psychosomatics*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.43.1.55>

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2012). *Self-Harm: Longer-Term Management*. British Psychological Society (UK).

National Guideline Centre (UK). (2021). *Evidence reviews for factors that may be barriers to successfully managing chronic pain (chronic primary pain and chronic secondary pain): Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain*. National Institute for Health and Care Excellence (UK).

Naugle, K. M., Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R. B., Staud, R., & Riley, J. L., 3rd (2016). Novel method for assessing age-related differences in the temporal summation of pain. *Journal of pain research*, 9, 195–205. <https://doi.org/10.2147/JPR.S102379>

Naylor, B., Boag, S., & Gustin, S. M. (2017). New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality. *Scandinavian journal of pain*, 17, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.07.011>

Nicholas M. K. (2007). The pain self-efficacy questionnaire: Taking pain into account. *European journal of pain (London, England)*, *11*(2), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.12.008>

Nicholas, M. (1989). *Self-efficacy and chronic pain*. [Relazione a convegno]. Annual Conference of British Psychological Society, St Andrews.

Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*, *23*(2), 483–499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.030>

Okifuji, A., Turk, D. C., & Curran, S. L. (1999). Anger in chronic pain: investigations of anger targets and intensity. *Journal of psychosomatic research*, *47*(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00006-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00006-9)

Osman, A., Barrios, F. X., Gutierrez, P. M., Kopper, B. A., Merrifield, T., & Grittmann, L. (2000). The Pain Catastrophizing Scale: further psychometric evaluation with adult samples. *Journal of behavioral medicine*, *23*(4), 351–365. <https://doi.org/10.1023/a:1005548801037>

Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of clinical investigation*, *120*(11), 3779–3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>

Otis, J. (2007). *Managing chronic pain: A cognitive-behavioral therapy approach*. Oxford university press

Patel, A. S., Farquharson, R., Carroll, D., Moore, A., Phillips, C. J., Taylor, R. S., & Barden, J. (2012). The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, *12*(7), 578–589. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00547.x>

Paulozzi L. J. (2012). Prescription drug overdoses: a review. *Journal of safety research*, *43*(4), 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2012.08.009>

Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2020). Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in psychology*, *11*, 603420. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.603420>

Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2020). Understanding Pain Catastrophizing: Putting Pieces Together. *Frontiers in psychology*, *11*, 603420. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.603420>



Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, *43*(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>

Pincus, T., Burton, A. K., Vogel, S., & Field, A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, *27*(5), E109–E120. <https://doi.org/10.1097/00007632-200203010-00017>

Pincus, T., Kent, P., Bronfort, G., Loisel, P., Pransky, G., & Hartvigsen, J. (2013). Twenty-five years with the biopsychosocial model of low back pain-is it time to celebrate? A report from the twelfth international forum for primary care research on low back pain. *Spine*, *38*(24), 2118–2123. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a8c5d6>

Pinheiro, M. B., Ferreira, M. L., Refshauge, K., Colodro-Conde, L., Carrillo, E., Hopper, J. L., Ordoñana, J. R., & Ferreira, P. H. (2015). Genetics and the environment affect the relationship between depression and low back pain: a co-twin control study of Spanish twins. *Pain*, *156*(3), 496–503. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460330.56256.25>

Pinto, P. R., McIntyre, T., Almeida, A., & Araújo-Soares, V. (2012). The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after hysterectomy. *Pain*, *153*(1), 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.020>

Plaghki, L., Mouraux, A., & Le Bars, D. (2018). Fisiologia del dolore. *EMC*, *39*(1), 1-22.

Platts-Mills, T. F., Esserman, D. A., Brown, D. L., Bortsov, A. V., Sloane, P. D., & McLean, S. A. (2012). Older US emergency department patients are less likely to receive pain medication than younger patients: results from a national survey. *Annals of emergency medicine*, *60*(2), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.09.014>

Ploghaus, A., Tracey, I., Clare, S., Gati, J. S., Rawlins, J. N. P., & Matthews, P. M. (2000). Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(16), 9281-9286.

Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M., & Rawlins, J. N. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science (New York, N.Y.)*, *284*(5422), 1979–1981. <https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1979>

Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L., & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain, 150*(2), 309–318. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.013>

Porcelli P, Taylor GJ (2018) Alexithymia and physical illness: a psychosomatic approach. In: Luminet O, Bagby RM, Taylor GJ (eds) Alexithymia: advances in research, theory, and clinical practice. Cambridge University Press, Cambridge. <https://doi.org/10.1017/9781108241595>

Porro, C. A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P., Maieron, M., & Nichelli, P. (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 22*(8), 3206–3214. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03206.2002>

Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in cognitive sciences, 16*(1), 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011>

Quartana, P. J., Wickwire, E. M., Klick, B., Grace, E., & Smith, M. T. (2010). Naturalistic changes in insomnia symptoms and pain in temporomandibular joint disorder: a cross-lagged panel analysis. *Pain, 149*(2), 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.029>

Racine M. (2018). Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 87*(Pt B), 269–280. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.020>

Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L. A., Dion, D., Dupuis, G., & Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men?. *Pain, 153*(3), 619–635. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.026>

Raffaelli, W., & Arnaudo, E. (2017). Pain as a disease: an overview. *Journal of pain research, 10*, 2003–2008. <https://doi.org/10.2147/JPR.S138864>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain, 161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Rakel, B. A., Zimmerman, B. M., Geasland, K., Embree, J., Clark, C. R., Noiseux, N. O., Callaghan, J. J., Herr, K., Walsh, D., & Sluka, K. A. (2014). Transcutaneous

electrical nerve stimulation for the control of pain during rehabilitation after total knee arthroplasty: A randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 155(12), 2599–2611. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.025>

Ramachandran, V. S., & Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain: a journal of neurology*, 121 (Pt 9), 1603–1630. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1603>

Reimer, M., Helfert, S. M., & Baron, R. (2014). Phenotyping neuropathic pain patients: implications for individual therapy and clinical trials. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 124–129. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000045>

Riddle, D. L., Keefe, F. J., Ang, D. C., Slover, J., Jensen, M. P., Bair, M. J., Kroenke, K., Perera, R. A., Reed, S. D., McKee, D., & Dumenci, L. (2019). Pain Coping Skills Training for Patients Who Catastrophize About Pain Prior to Knee Arthroplasty: A Multisite Randomized Clinical Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 101(3), 218–227. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00621>

Riley, J. L., 3rd, King, C. D., Wong, F., Fillingim, R. B., & Mauderli, A. P. (2010). Lack of endogenous modulation and reduced decay of prolonged heat pain in older adults. *Pain*, 150(1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.020>

Robinson, M. E., Brown, J. L., George, S. Z., Edwards, P. S., Atchison, J. W., Hirsh, A. T., Waxenberg, L. B., Wittmer, V., & Fillingim, R. B. (2005). Multidimensional success criteria and expectations for treatment of chronic pain: the patient perspective. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 6(5), 336–345. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00059.x>

Rohn, M. C., Lee, M. R., Kleuter, S. B., Schwandt, M. L., Falk, D. E., & Leggio, L. (2017). Differences Between Treatment-Seeking and Nontreatment-Seeking Alcohol-Dependent Research Participants: An Exploratory Analysis. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 41(2), 414–420. <https://doi.org/10.1111/acer.13304>

Rosenstiel, A. K., & Keefe, F. J. (1983). The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain*, 17(1), 33–44. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90125-2)

Rousseau, S., Grietens, H., Vanderfaellie, J., Hoppenbrouwers, K., Wiersema, J. R., Baetens, I., Vos, P., & Van Leeuwen, K. (2014). The association between parenting behavior and somatization in adolescents explained by physiological responses in adolescents. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 93(2), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.05.008>

Roy R. (1985). Engel's pain-prone disorder patient: 25 years after. *Psychotherapy and psychosomatics*, 43(3), 126–135. <https://doi.org/10.1159/000287869>

Sá, K. N., Moreira, L., Baptista, A. F., Yeng, L. T., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., & de Andrade, D. C. (2019). Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain reports*, 4(6), e779. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000779>

Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2016). The role of alexithymia: An 8-year follow-up study of chronic pain patients. *Comprehensive psychiatry*, 69, 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.015>

Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2016). The role of alexithymia: An 8-year follow-up study of chronic pain patients. *Comprehensive psychiatry*, 69, 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.05.015>

Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Ohtonen, P., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2017). Alexithymia and depression in the recovery of chronic pain patients: a follow-up study. *Nordic journal of psychiatry*, 71(4), 262–269. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1275782>

Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Ohtonen, P., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2017). Alexithymia and depression in the recovery of chronic pain patients: a follow-up study. *Nordic journal of psychiatry*, 71(4), 262–269. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1275782>

Saariaho, A. S., Saariaho, T. H., Mattila, A. K., Ohtonen, P., Joukamaa, M. I., & Karukivi, M. (2017). Alexithymia and depression in the recovery of chronic pain patients: a follow-up study. *Nordic journal of psychiatry*, 71(4), 262–269. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1275782>

Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A., & Grassi, W. (2004). Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European journal of pain (London, England)*, 8(4), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.004>

Salazar, A., Dueñas, M., Mico, J. A., Ojeda, B., Agüera-Ortiz, L., Cervilla, J. A., & Failde, I. (2013). Undiagnosed mood disorders and sleep disturbances in primary care patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 14(9), 1416–1425. <https://doi.org/10.1111/pme.12165>

Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., & Shibasaki, H. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful

somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(19), 7438–7445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-19-07438.2000>

Schiller, D., & Delgado, M. R. (2010). Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. *Trends in cognitive sciences*, 14(6), 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.002>

Schönberger, M., & Ponsford, J. (2010). The factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with traumatic brain injury. *Psychiatry research*, 179(3), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.003>

Schønning, A., & Nordgreen, T. (2021). Predicting Treatment Outcomes in Guided Internet-Delivered Therapy for Anxiety Disorders-The Role of Treatment Self-Efficacy. *Frontiers in psychology*, 12, 712421. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.712421>

Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual review of neuroscience*, 23, 473–500. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.473>

Schütze, R., Rees, C., Smith, A., Slater, H., Campbell, J. M., & O'Sullivan, P. (2018). How Can We Best Reduce Pain Catastrophizing in Adults With Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain*, 19(3), 233–256. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.09.010>

Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2006). Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, 120(3), 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.11.008>

Setnik, L., & Bazarian, J. J. (2007). The characteristics of patients who do not seek medical treatment for traumatic brain injury. *Brain injury*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/02699050601111419>

Severeijns, R., Vlaeyen, J. W., van den Hout, M. A., & Weber, W. E. (2001). Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *The Clinical journal of pain*, 17(2), 165–172. <https://doi.org/10.1097/00002508-200106000-00009>

Sheer V. C. (2014). A meta-synthesis of health-related self-efficacy instrumentation: problems and suggestions. *Journal of nursing measurement*, 22(1), 77–93. <https://doi.org/10.1891/1061-3749.22.1.77>

Sherrington, C. (1947). *The Integrative Action of the Nervous System*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press.

Shibata, M., Ninomiya, T., Jensen, M. P., Anno, K., Yonemoto, K., Makino, S., Iwaki, R., Yamashiro, K., Yoshida, T., Imada, Y., Kubo, C., Kiyohara, Y., Sudo, N., & Hosoi, M. (2014). Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: the Hisayama Study. *PLoS one*, 9(3), e90984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090984>

Sipilä, K., Veijola, J., Jokelainen, J., Järvelin, M. R., Oikarinen, K. S., Raustia, A. M., & Joukamaa, M. (2001). Association of symptoms of TMD and orofacial pain with alexithymia: an epidemiological study of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 19(4), 246–251. <https://doi.org/10.1080/08869634.2001.11746175>

Slade, G. D., Sanders, A. E., Ohrbach, R., Bair, E., Maixner, W., Greenspan, J. D., Fillingim, R. B., Smith, S., & Diatchenko, L. (2015). COMT Diplotype Amplifies Effect of Stress on Risk of Temporomandibular Pain. *Journal of dental research*, 94(9), 1187–1195. <https://doi.org/10.1177/0022034515595043>

Smith, S. M., Dworkin, R. H., Turk, D. C., McDermott, M. P., Eccleston, C., Farrar, J. T., Rowbotham, M. C., Bhagwagar, Z., Burke, L. B., Cowan, P., Ellenberg, S. S., Evans, S. R., Freeman, R. L., Garrison, L. P., Iyengar, S., Jadad, A., Jensen, M. P., Junor, R., Kamp, C., Katz, N. P., ... Wilson, H. D. (2020). Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain*, 161(11), 2446–2461. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001952>

Smith, T., Fletcher, J., & Lister, S. (2021). Lived experiences of informal caregivers of people with chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-ethnography. *British journal of pain*, 15(2), 187–198. <https://doi.org/10.1177/2049463720925110>

Snaith, R.P., & Zigmond, A.S. (1994). *The Hospital Anxiety and Depression Scale Manual*. Windsor, Ontario: NFER-Nelson.

Societal Impact of Pain (2017). *Impact of Pain on Society Costs the EU up to 441 Billion Euros Annually*.

Somers, T. J., Keefe, F. J., Pells, J. J., Dixon, K. E., Waters, S. J., Riordan, P. A., Blumenthal, J. A., McKee, D. C., LaCaille, L., Tucker, J. M., Schmitt, D., Caldwell, D. S., Kraus, V. B., Sims, E. L., Shelby, R. A., & Rice, J. R. (2009). Pain catastrophizing and pain-related fear in osteoarthritis patients: relationships to pain and disability. *Journal of pain and symptom management*, 37(5), 863–872. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.05.009>

Spanos, N. P., Radtke-Bodorik, H. L., Ferguson, J. D., & Jones, B. (1979). The effects of hypnotic susceptibility, suggestions for analgesia, and the utilization of cognitive strategies on the reduction of pain. *Journal of abnormal psychology*, 88(3), 282–292. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.88.3.282>

Spitzer, R. L., Kroenke, K., & Williams, J. B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, 282(18), 1737–1744. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>

Stewart, W. F., Ricci, J. A., Chee, E., Morganstein, D., & Lipton, R. (2003). Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*, 290(18), 2443–2454. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2443>

Stone, A. L., & Wilson, A. C. (2016). Transmission of risk from parents with chronic pain to offspring: an integrative conceptual model. *Pain*, 157(12), 2628–2639. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000637>

Strahl, C., Kleinknecht, R. A., & Dinnel, D. L. (2000). The role of pain anxiety, coping, and pain self-efficacy in rheumatoid arthritis patient functioning. *Behaviour research and therapy*, 38(9), 863–873. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(99\)00102-3](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00102-3)

Strong, J., Westbury, K., Smith, G., McKenzie, I., & Ryan, W. (2002). Treatment outcome in individuals with chronic pain: is the Pain Stages of Change Questionnaire (PSOCQ) a useful tool?. *Pain*, 97(1-2), 65–73. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00493-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00493-6)

Stubbs B. (2016). The prevalence and odds of suicidal thoughts, behaviours and deaths among people with painful comorbidities: An updated meta-analysis accounting for publication bias. *Journal of psychiatric research*, 72, 72–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.019>

Stubbs, B., Koyanagi, A., Thompson, T., Veronese, N., Carvalho, A. F., Solomi, M., Mugisha, J., Schofield, P., Cosco, T., Wilson, N., & Vancampfort, D. (2016). The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low- and middle-income countries. *General hospital psychiatry*, 43, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008>

Sullivan, M. J. (2009). *The pain catastrophizing scale: user manual*. Montreal: McGill University, 1-36.

Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>

Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical journal of pain*, *17*(1), 52–64. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00008>

Sun, H., Kennedy, P. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *38*(1), 124–137. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.73>

Suso-Ribera, C., Jornet-Gibert, M., Ribera Canudas, M. V., McCracken, L. M., Maydeu-Olivares, A., & Gallardo-Pujol, D. (2016). There's More Than Catastrophizing in Chronic Pain: Low Frustration Tolerance and Self-Downing Also Predict Mental Health in Chronic Pain Patients. *Journal of clinical psychology in medical settings*, *23*(2), 192–206. <https://doi.org/10.1007/s10880-016-9454-y>

Swart, M., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2009). Dealing with feelings: characterization of trait alexithymia on emotion regulation strategies and cognitive-emotional processing. *PloS one*, *4*(6), e5751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005751>

Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I., & Shanti, B. F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *The journal of pain*, *5*(2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.12.005>

Tang, N. K., & Crane, C. (2006). Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychological medicine*, *36*(5), 575–586. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006859>

Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2004). New trends in alexithymia research. *Psychotherapy and psychosomatics*, *73*(2), 68–77. <https://doi.org/10.1159/000075537>

ten Klooster, P. M., Drossaers-Bakker, K. W., Taal, E., & van de Laar, M. A. (2006). Patient-perceived satisfactory improvement (PPSI): interpreting meaningful change in pain from the patient's perspective. *Pain*, *121*(1-2), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.12.021>

Toth, C., Brady, S., & Hatfield, M. (2014). The importance of catastrophizing for successful pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain. *Journal of pain research*, *7*, 327–338. <https://doi.org/10.2147/JPR.S56883>

Toye, F., Seers, K., Allcock, N., Briggs, M., Carr, E., & Barker, K. (2016). A synthesis of qualitative research exploring the barriers to staying in work with chronic



musculoskeletal pain. *Disability and rehabilitation*, 38(6), 566–572. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1049377>

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., ... Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

Turk, D. C., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., & Patel, K. V. (2016). Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *The journal of pain*, 17(9 Suppl), T21–T49. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.006>

Turner, J. A., & Aaron, L. A. (2001). Pain-related catastrophizing: what is it?. *The Clinical journal of pain*, 17(1), 65–71. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00009>

Turner, J. A., Holtzman, S., & Mancl, L. (2007). Mediators, moderators, and predictors of therapeutic change in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain*, 127(3), 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.005>

Turner, J. A., Holtzman, S., & Mancl, L. (2007). Mediators, moderators, and predictors of therapeutic change in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain*, 127(3), 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.005>

Tüzün E. H. (2007). Quality of life in chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 21(3), 567–579. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.001>

Vadivelu, N., Kai, A. M., Kodumudi, G., Babayan, K., Fontes, M., & Burg, M. M. (2017). Pain and Psychology-A Reciprocal Relationship. *The Ochsner journal*, 17(2), 173–180.

Van Damme, S., Crombez, G., Bijttebier, P., Goubert, L., & Van Houdenhove, B. (2002). A confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain*, 96(3), 319–324. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00463-8)

van Diemen, T., Craig, A., van Nes, I., SELF-SCI Group, Stolwijk-Swuste, J. M., Geertzen, J., Middleton, J., & Post, M. (2020). Enhancing our conceptual understanding of state and trait self-efficacy by correlational analysis of four self-efficacy scales in people with spinal cord injury. *BMC psychology*, 8(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00474-6>

van Hooff, M. L., Spruit, M., O'Dowd, J. K., van Lankveld, W., Fairbank, J. C., & van Limbeek, J. (2014). Predictive factors for successful clinical outcome 1 year after an intensive combined physical and psychological programme for chronic low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 23(1), 102–112. <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2844-z>

Velly, A. M., & Mohit, S. (2018). Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 87(Pt B), 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.012>

Verbunt, J. A., Seelen, H. A., Vlaeyen, J. W., van der Heijden, G. J., & Knottnerus, J. A. (2003). Fear of injury and physical deconditioning in patients with chronic low back pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(8), 1227–1232. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00132-1](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00132-1)

Vergeld, V., & Utesch, T. (2020). Pain-related Self-efficacy Among People With Back Pain: A Systematic Review of Assessment Tools. *The Clinical journal of pain*, 36(6), 480–494. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000818>

Vetter T. R. (2007). A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine. *Anesthesia and analgesia*, 104(3), 703–718. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000255290.64837.61>

Villemure, C., & Bushnell, C. M. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing?. *Pain*, 95(3), 195–199. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)

Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(3), 705–715. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009>

Vlaeyen, J., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)

Vlaeyen, J., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)

Vlaeyen, J., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*, 153(6), 1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.12.009>

Vlaeyen, J., Crombez, G., & Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, 157(8), 1588–1589. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000574>

Wade, J. B., Riddle, D. L., & Thacker, L. R. (2012). Is pain catastrophizing a stable trait or dynamic state in patients scheduled for knee arthroplasty?. *The Clinical journal of pain*, 28(2), 122–128. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318226c3e2>

Walker, A. K., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Dantzer, R. (2013). Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacological reviews*, 66(1), 80–101. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008144>

Ware, J. E., Jr, Gandek, B., Kosinski, M., Aaronson, N. K., Apolone, G., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplège, A., Prieto, L., Sullivan, M., & Thunedborg, K. (1998). The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1167–1170. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00108-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00108-5)

Ware, J., Jr, Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*, 34(3), 220–233. <https://doi.org/10.1097/00005650-199603000-00003>

Ware, J.E., Kosinski, M., & Keller, S.D. (1994). *SF-36 Physical and Mental Summary Scales: a user's manual*. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute.

Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey manual and interpretation guide*. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute.

Wasserman, D., Rihmer, Z., Rujescu, D., Sarchiapone, M., Sokolowski, M., Titelman, D., Zalsman, G., Zemishlany, Z., Carli, V., & European Psychiatric Association (2012). The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(2), 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.003>

West, S. G., Finch, J. F., & Curran, P. J. (1995). Structural equation models with non-normal variables: Problems and remedies. In R. Hoyle (Ed.), *Structural equation modeling: Concepts, issues, and applications* (pp. 56-75). Thousand Oaks, CA: Sage.

Westman, A. E., Boersma, K., Leppert, J., & Linton, S. J. (2011). Fear-avoidance beliefs, catastrophizing, and distress: a longitudinal subgroup analysis on patients with musculoskeletal pain. *The Clinical journal of pain*, 27(7), 567–577. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318219ab6c>

Wettstein, M., Eich, W., Bieber, C., & Tesarz, J. (2019). Profiles of Subjective Well-being in Patients with Chronic Back Pain: Contrasting Subjective and Objective Correlates. *Pain medicine* (Malden, Mass.), 20(4), 668–680. <https://doi.org/10.1093/pm/pny162>

Williams, A., Fisher, E., Hearn, L., & Eccleston, C. (2020). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD007407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007407.pub4>

Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(10 Pt 1), 2331–2371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>

Wong, E. M., Chan, S. W., & Chair, S. Y. (2010). Effectiveness of an educational intervention on levels of pain, anxiety and self-efficacy for patients with musculoskeletal trauma. *Journal of advanced nursing*, 66(5), 1120–1131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05273.x>

Wong, W. S., Lam, H. M., Chow, Y. F., Chen, P. P., Lim, H. S., Wong, S., & Fielding, R. (2014). The effects of anxiety sensitivity, pain hypervigilance, and pain catastrophizing on quality of life outcomes of patients with chronic pain: a preliminary, cross-sectional analysis. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 23(8), 2333–2341. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0683-y>

World Health Organization (2014). *Preventing suicide: a global imperative*.

World Health Organization (2016). *mhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings: Mental Health Gap Action Programme (mhGAP)*.

World Health Organization Quality of Life Assessment Group. (1996). What quality of life?. *World Health Forum* 1996; 17(4): 354-356 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/54358>

World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>

World Medical Association Inc (2009). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal of the Indian Medical Association*, 107(6), 403–405.

Wurm, M., Edlund, S., Tillfors, M., & Boersma, K. (2016). Characteristics and consequences of the co-occurrence between social anxiety and pain-related fear in chronic pain patients receiving multimodal pain rehabilitation treatment. *Scandinavian journal of pain*, 12, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.03.006>

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5610), 1240–1243. <https://doi.org/10.1126/science.1078546>

## APPENDICE

### Tabelle supplementari

**Tabella S1.** Analisi dei valori mancanti (*missing values*).

Variabile	Missing (T1)		MCAR test (T1)		Missing (T2)		MCAR test (T2)	
	Conteggio	%	$\chi^2$	<i>p</i>	Conteggio	%	$\chi^2$	<i>p</i>
BPI_3	0	0	623.13	1	0	0	427.73	1
BPI_4	0	0			0	0		
BPI_5	0	0			0	0		
BPI_6	0	0			0	0		
BPI_9a	0	0			0	0		
BPI_9b	0	0			0	0		
BPI_9c	0	0			0	0		
BPI_9d	0	0			0	0		
BPI_9e	0	0			0	0		
BPI_9f	0	0			0	0		
BPI_9g	0	0			0	0		
SF_1	0	0			0	0		
SF_2	2	2			0	0		
SF_3	2	2			0	0		
SF_4	1	1			0	0		
SF_5	1	1			0	0		
SF_6	0	0			0	0		
SF_7	0	0			0	0		
SF_8	3	3			0	0		
SF_9	1	1			0	0		
SF_10	4	3.9			2	2		
SF_11	6	5.9			3	3		
SF_12	6	5.9			3	3		
HADS_1	0	0			0	0		
HADS_2	0	0			0	0		
HADS_3	0	0			0	0		
HADS_4	0	0			0	0		
HADS_5	0	0			0	0		
HADS_6	0	0			0	0		
HADS_7	3	3			0	0		

---

HADS_8	1	1	0	0
HADS_9	2	2	0	0
HADS_10	4	3.9	0	0
HADS_11	4	3.9	2	2
HADS_12	1	1	2	2
HADS_13	1	1	3	3
HADS_14	1	1	4	3.9
PHQ-15_1	0	0	0	0
PHQ-15_2	0	0	0	0
PHQ-15_3	0	0	0	0
PHQ-15_4	0	0	0	0
PHQ-15_5	0	0	0	0
PHQ-15_6	0	0	0	0
PHQ-15_7	0	0	0	0
PHQ-15_8	0	0	0	0
PHQ-15_9	0	0	0	0
PHQ-15_10	0	0	0	0
PHQ-15_11	0	0	0	0
PHQ-15_12	0	0	0	0
PHQ-15_13	0	0	0	0
PHQ-15_14	0	0	0	0
PHQ-15_15	0	0	0	0
PSEQ_1	0	0	0	0
PSEQ_2	0	0	0	0
PSEQ_3	0	0	1	1
PSEQ_4	0	0	0	0
PSEQ_5	1	1	2	2
PSEQ_6	2	2	0	0
PSEQ_7	0	0	0	0
PSEQ_8	3	3	1	1
PSEQ_9	3	3	1	1
PSEQ_10	3	3	1	1
PCS_1	1	1	0	0
PCS_2	1	1	0	0
PCS_3	0	0	1	1
PCS_4	0	0	1	1
PCS_5	0	0	1	1
PCS_6	0	0	0	0
PCS_7	3	3	0	0

---

---

PCS_8	1	1	0	0
PCS_9	1	1	1	1
PCS_10	0	0	0	0
PCS_11	1	1	4	3.9
PCS_12	3	3	3	3
PCS_13	7	6.9	5	4.9
TAS_1	0	0	0	0
TAS_2	0	0	0	0
TAS_3	0	0	0	0
TAS_4	0	0	0	0
TAS_5	0	0	0	0
TAS_6	0	0	0	0
TAS_7	0	0	0	0
TAS_8	0	0	0	0
TAS_9	0	0	0	0
TAS_10	0	0	0	0
TAS_11	0	0	0	0
TAS_12	0	0	0	0
TAS_13	0	0	0	0
TAS_14	0	0	0	0
TAS_15	0	0	0	0
TAS_16	0	0	0	0
TAS_17	0	0	0	0
TAS_18	0	0	0	0
TAS_19	0	0	0	0
TAS_20	0	0	0	0
PAS_1	0	0	0	0
PAS_2	0	0	0	0
PAS_3	0	0	0	0
PAS_4	0	0	0	0
PAS_5	1	1	0	0
PAS_6	1	1	0	0
PAS_7	0	0	0	0
PAS_8	0	0	0	0
PAS_9	0	0	0	0
PAS_10	5	4.9	0	0
PAS_11	6	5.9	2	2
PAS_12	2	2	0	0
PAS_13	0	0	1	1

---



---

PAS_14	3	3	1	1
PAS_15	3	3	1	1
PAS_16	1	1	1	1
PAS_17	3	3	0	0
PAS_18	5	4.9	0	0
PAS_19	6	5.9	0	0
PAS_20	6	5.9	0	0
PAS_21	6	5.9	3	3
PAS_22	7	6.9	3	3

---

*Note:* BPI = Brief Pain Inventory; SF = Short Form – 12; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS = Pain Catastrophizing Scale; TAS = Toronto Alexithymia Scale; PAS = Personality Assessment Screener.

**Tabella S2.** Confronto delle variabili sociodemografiche, cliniche e psicologiche tra il gruppo di pazienti che ha abbandonato lo studio (*not-completed*) e quello che è stato valutato al post-trattamento (*completed*).

Variabili	Gruppo <i>non-completers</i> N = 49 (32.6%)	Gruppo <i>completers</i> N = 101 (67.4%)	t/ $\chi^2$	p	d/v
Età, <i>media (DS)</i>	52.33 (15.95)	53.42 (13.92)	0.38	.70	.08
<b>Genere</b>					
Uomini	27 (55.1)	42 (41.6)	2.43	.16	.13
Donne	22 (44.9)	59 (58.4)			
Istruzione, <i>media (DS)</i>	12.92 (3.80)	12.38 (3.83)	0.81	.42	
<b>Occupazione</b>					
Disoccupati	5 (10.2)	18 (17.8)	4.22	.65	.17
Occupati	34 (69.4)	58 (57.5)			
Pensionati	10 (20.4)	25 (24.7)			
<b>Stato civile</b>					
Sposati	34 (63.4)	85 (84.2)	3.75	.06	.05
Non sposati	15 (36.6)	16 (15.8)			
<b>Diagnosi dolore cronico</b>					
Primario	41 (83.7)	74 (73.3)	4.63	.18	.17
Secondario	8 (16.3)	27 (26.7)			
<b>Durata di malattia (anni), <i>media (DS)</i></b>	4.82 (6.56)	7.74 (9.82)	1.89	.06	.33
<b>BPI-SEV</b>	19.71 (8.90)	20.21 (9.11)	0.31	.75	.06
<b>BPI-INT</b>	37.92 (16.26)	41.48 (16.70)	1.24	.22	.22
<b>SF-PCS</b>	38.89 (11.64)	33.65 (9.73)	<b>2.94</b>	<b>.004</b>	<b>.51</b>
<b>SF-MCS</b>	42.61 (12.52)	38.10 (11.15)	<b>2.36</b>	<b>.02</b>	<b>.39</b>
<b>HADS-A</b>	8.37 (5.24)	8.48 (5.33)	0.12	.91	.02
<b>HADS-D</b>	8.18 (4.29)	9.53 (4.43)	1.77	.08	.31
<b>PHQ-15</b>	9.51 (6)	10.05 (5.31)	0.49	.63	.10
<b>PSEQ</b>	34.96 (14.10)	30.10 (16.05)	1.81	.07	.32
<b>PCS-tot</b>	22.63 (12.78)	24.94 (11.24)	1.12	.26	.20
<b>TAS-tot</b>	41.32 (11.48)	47.10 (13.32)	<b>2.56</b>	<b>.01</b>	<b>.46</b>
<b>PAS-tot</b>	18.04 (6.78)	19.17 (7.30)	0.90	.37	.16

*Note:* BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

**Tabella S3.** Confronto delle variabili cliniche e psicologiche pre- (T1) e post- (T2) trattamento tra pazienti migliorati e non migliorati dopo il trattamento.

Variabili, media (DS)	Gruppo migliorati <sup>a</sup> N = 44 (43.6%)	Gruppo non migliorati <sup>a</sup> N = 57 (56.4%)	t	p	d
<b>BPI-SEV</b>					
T1	20.20 (8.21)	20.21 (9.81)	0	.98	0
T2	7.48 (5.79)	22 (8.30)	<b>9.89</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>2</b>
<b>BPI-INT</b>					
T1	39.32 (17.96)	42.61 (16.66)	0.78	.43	0.19
T2	15.02 (15.83)	41.78 (17.33)	<b>7.86</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.62</b>
<b>SF-PCS</b>					
T1	36.15 (10.87)	31.66 (8.23)	<b>2.09</b>	<b>.04</b>	<b>0.48</b>
T2	41.80 (10.53)	32.37 (9.51)	<b>3.97</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.96</b>
<b>SF-MCS</b>					
T1	38.26 (11.27)	37.69 (11.24)	0.22	.82	0.05
T2	43.12 (11.15)	39.47 (13.26)	<b>1.90</b>	<b>.06</b>	<b>0.30</b>
<b>HADS-A</b>					
T1	8.50 (5.52)	8.33 (5.22)	0.48	.63	0.03
T2	5.15 (4.36)	9.06 (6.32)	<b>3.65</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.71</b>
<b>HADS-D</b>					
T1	9.63 (4.62)	9.61 (4.51)	0.97	.70	0
T2	5.65 (3.77)	10.06 (5.65)	<b>5.29</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.90</b>
<b>PHQ-15</b>					
T1	8.65 (5.50)	10.90 (5.20)	<b>2.43</b>	<b>.02</b>	<b>0.43</b>
T2	6.07 (3.63)	9.76 (5.25)	<b>3.89</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.81</b>
<b>PSEQ</b>					
T1	33.92 (16.27)	29.59 (15.24)	0.76	.45	0.28
T2	43.32 (14.65)	32.51 (15.13)	<b>3.89</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.73</b>
<b>PCS-tot</b>					
T1	23.30 (11.89)	25.31 (11.13)	1.08	.28	0.18
T2	17.93 (13.80)	25.29 (12.92)	<b>3.13</b>	<b>.002</b>	<b>0.56</b>
<b>TAS-tot</b>					
T1	42.72 (11.61)	48.73 (13.11)	<b>2.46</b>	<b>.01</b>	0.49
T2	45.20 (12.81)	50.94 (13.57)	<b>2.16</b>	<b>.03</b>	<b>0.44</b>
<b>PAS-tot</b>					
T1	17.85 (7.71)	20.12 (6.24)	1.28	.20	0.33
T2	16.40 (7.93)	21.24 (8.24)	<b>2.55</b>	<b>.01</b>	<b>0.60</b>

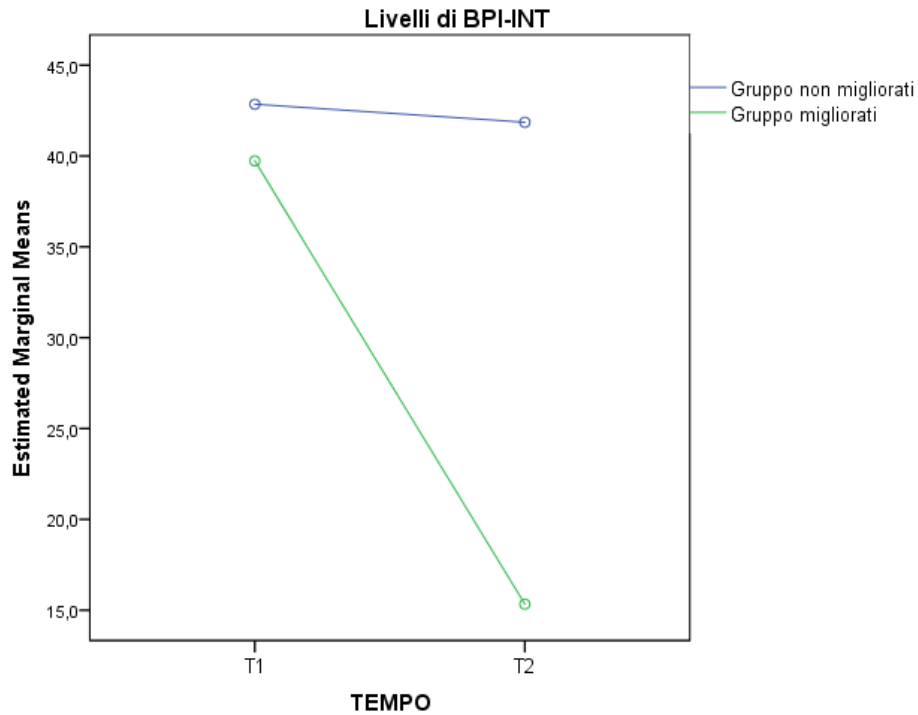
<sup>a</sup>Gruppo migliorati = riduzione dell'intensità del dolore  $\geq 30\%$ ; Gruppo non-migliorati = riduzione dell'intensità del dolore  $< 30\%$ .

Note: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

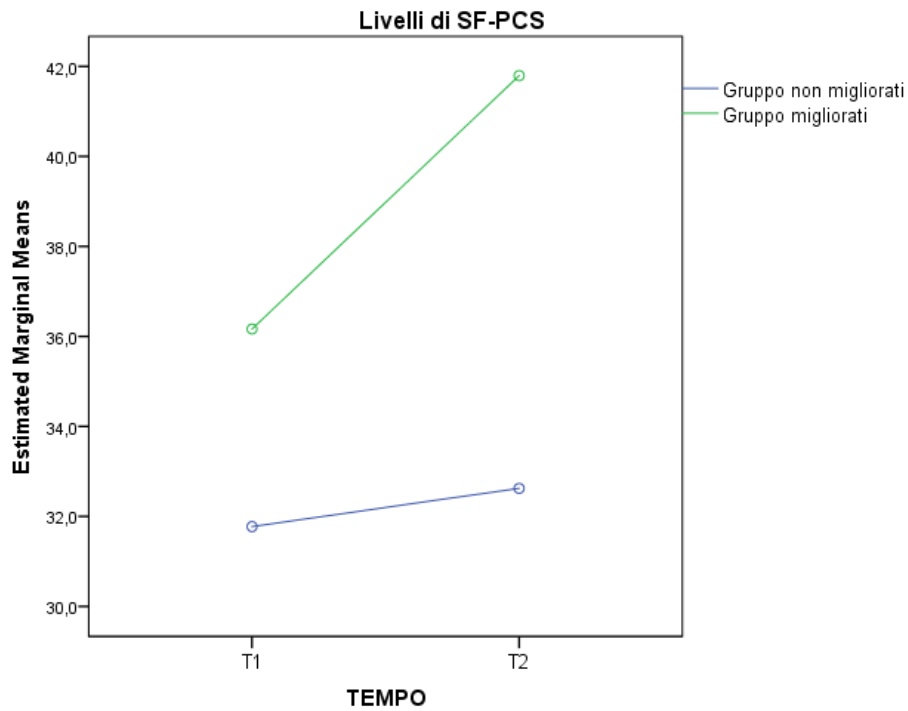
BPI-SEV = Brief Pain Inventory – Severity; BPI-INT = Brief Pain Inventory – Interference; SF-PCS = Short Form – Physical Component Summary; SF-MCS = Short Form – Mental Component Summary; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression; PHQ-15 = Patient Health Questionnaire – 15; PSEQ = Pain Self-Efficacy Questionnaire; PCS-tot = Pain Catastrophizing Scale – total score; TAS-tot = Toronto Alexithymia Scale – total score; PAS-tot = Personality Assessment Screener – total score.

**Figura S.3** Variabili psicologico-cliniche nel tempo per i due gruppi di pazienti (migliorati vs non migliorati al post-trattamento) aggiustate per i livelli di intensità del dolore al pre-trattamento (la covariata nei seguenti modelli è stimata al valore di BPI-SEV-T1 = 19.87).

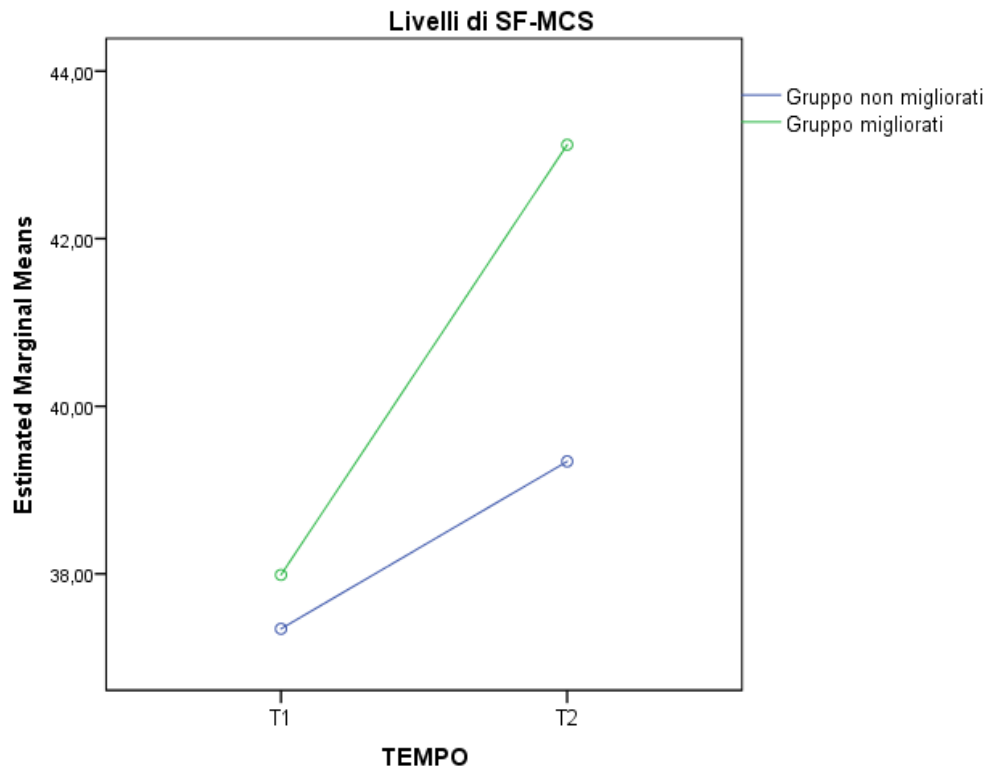
**PANNELLO A.** Livelli di Brief Pain Inventory – Interference (BPI-INT) nel tempo.



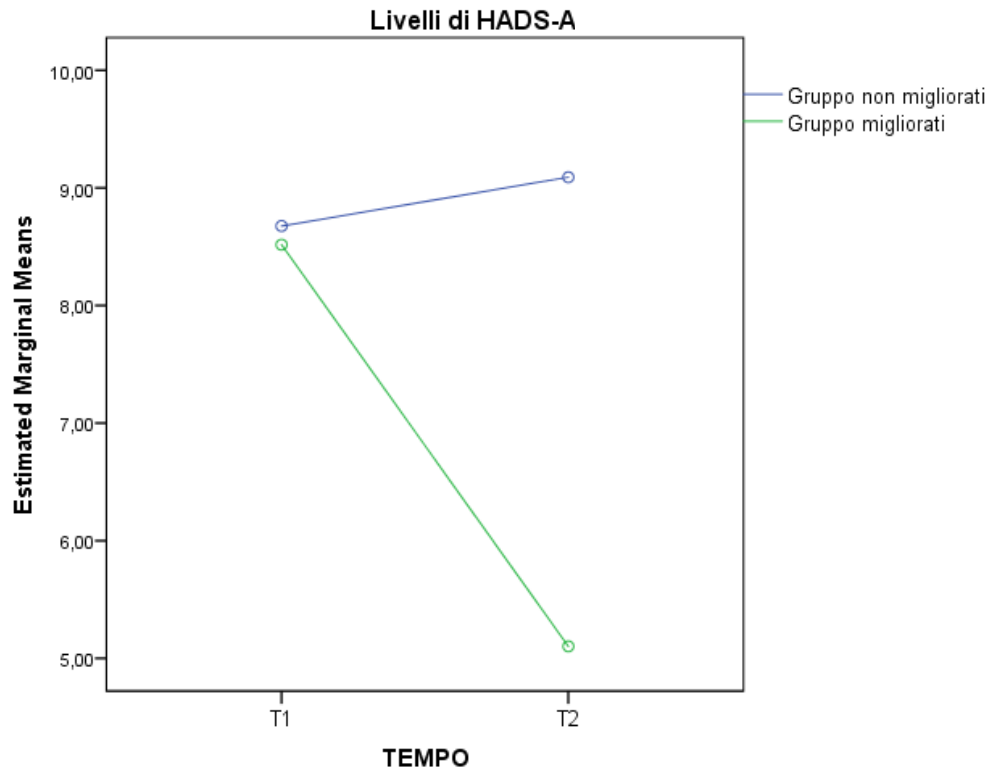
**PANNELLO B.** Livelli di Short Form – Physical Component Summary (SF-PCS) nel tempo.



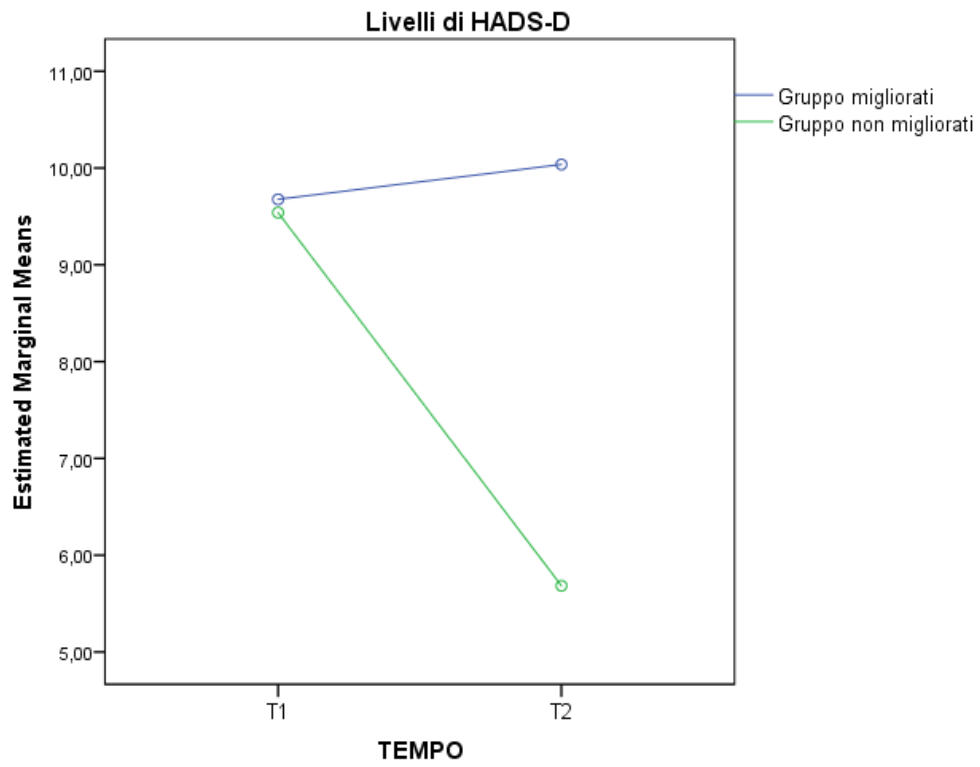
PANNELLO C. Livelli di Short Form – Mental Component Summary (SF-MCS) nel tempo.



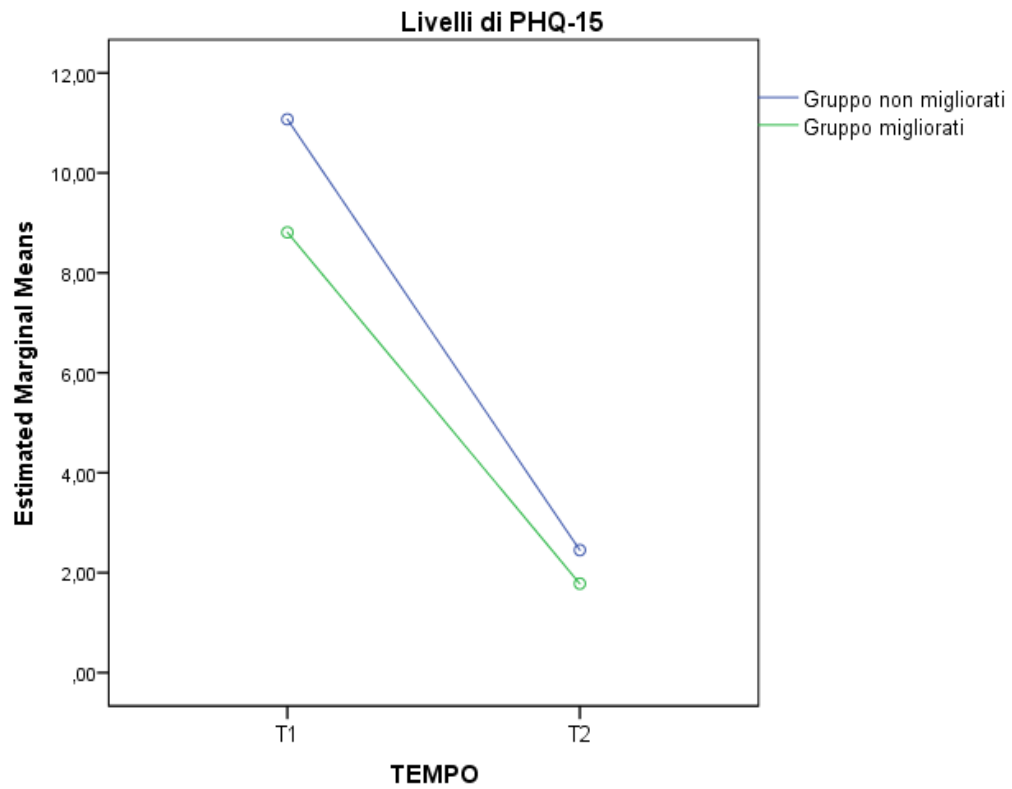
PANNELLO D. Livelli di Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (HADS-A) nel tempo.



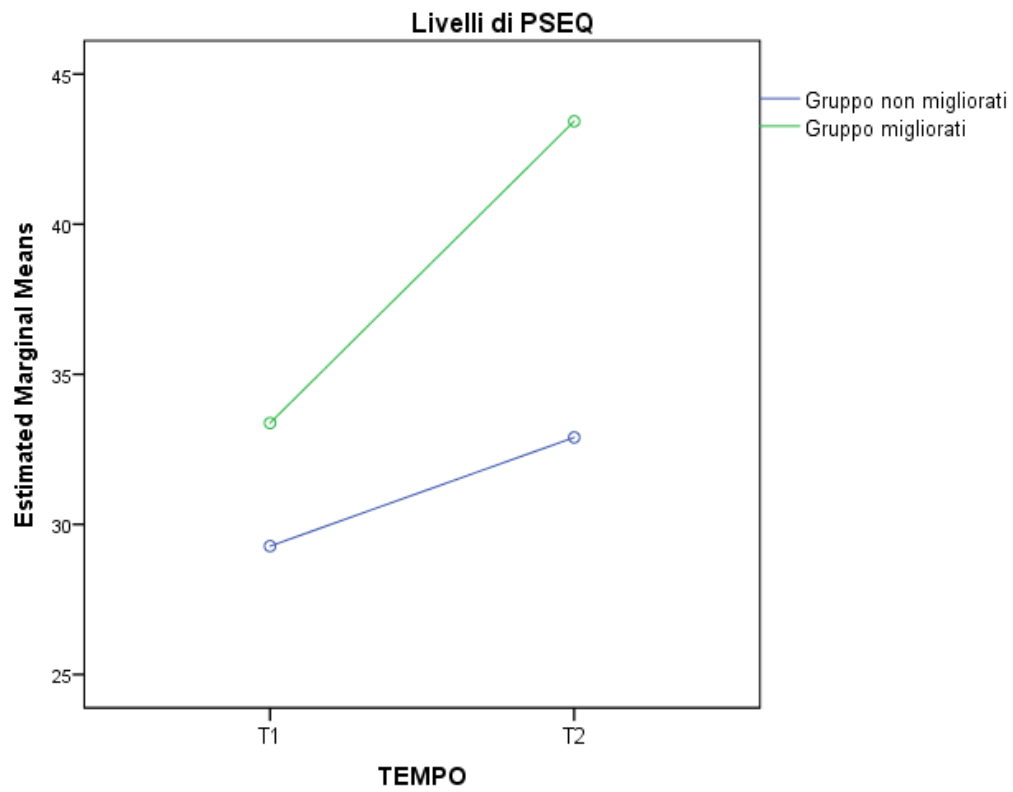
**PANNELLO E.** Livelli di Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (HADS-D) nel tempo.



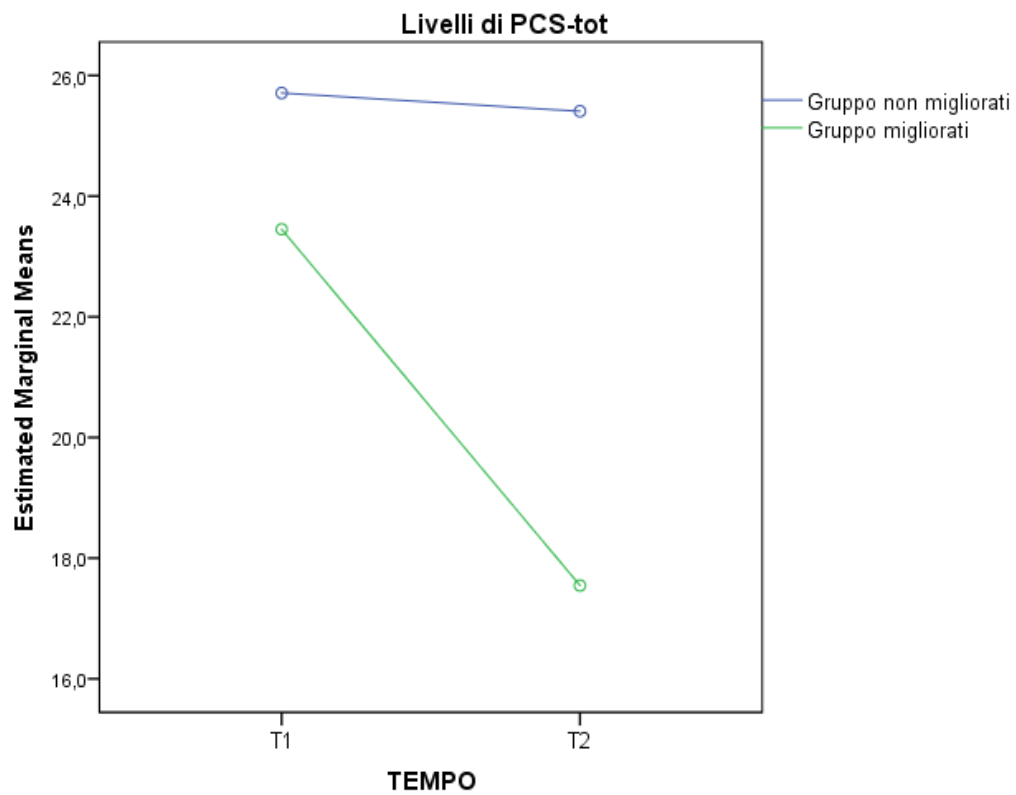
**PANNELLO F.** Livelli di Patient Health Questionnaire – 15 (PHQ-15) nel tempo.



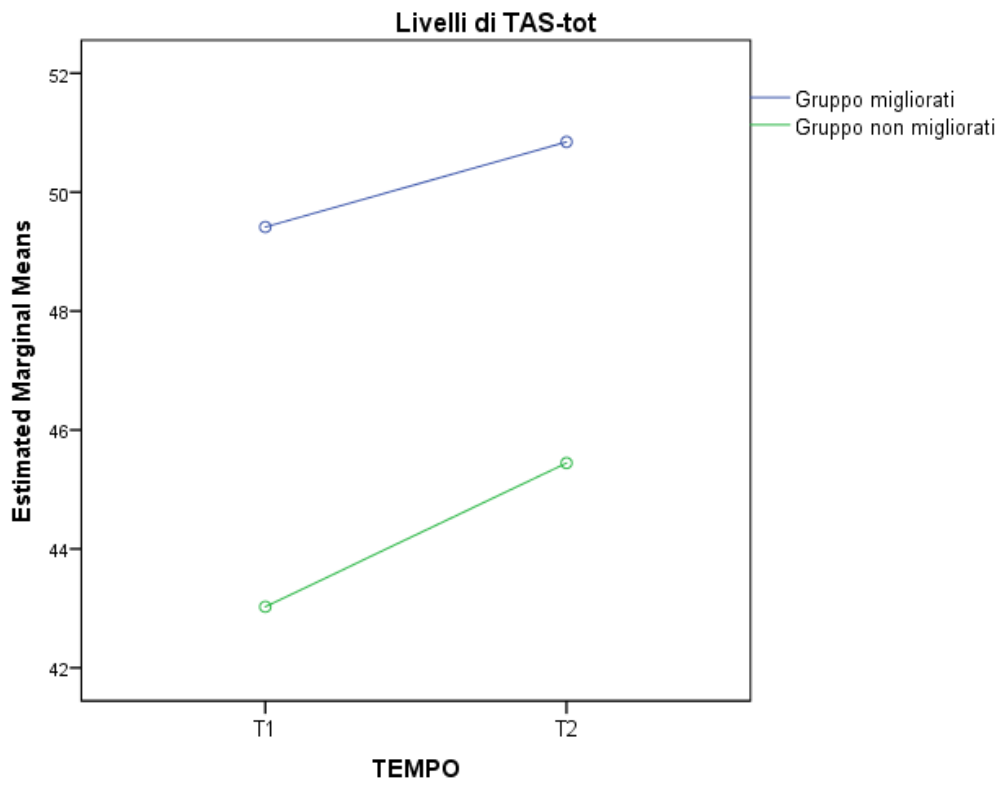
**PANNELLO G.** Livelli di Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ) nel tempo.



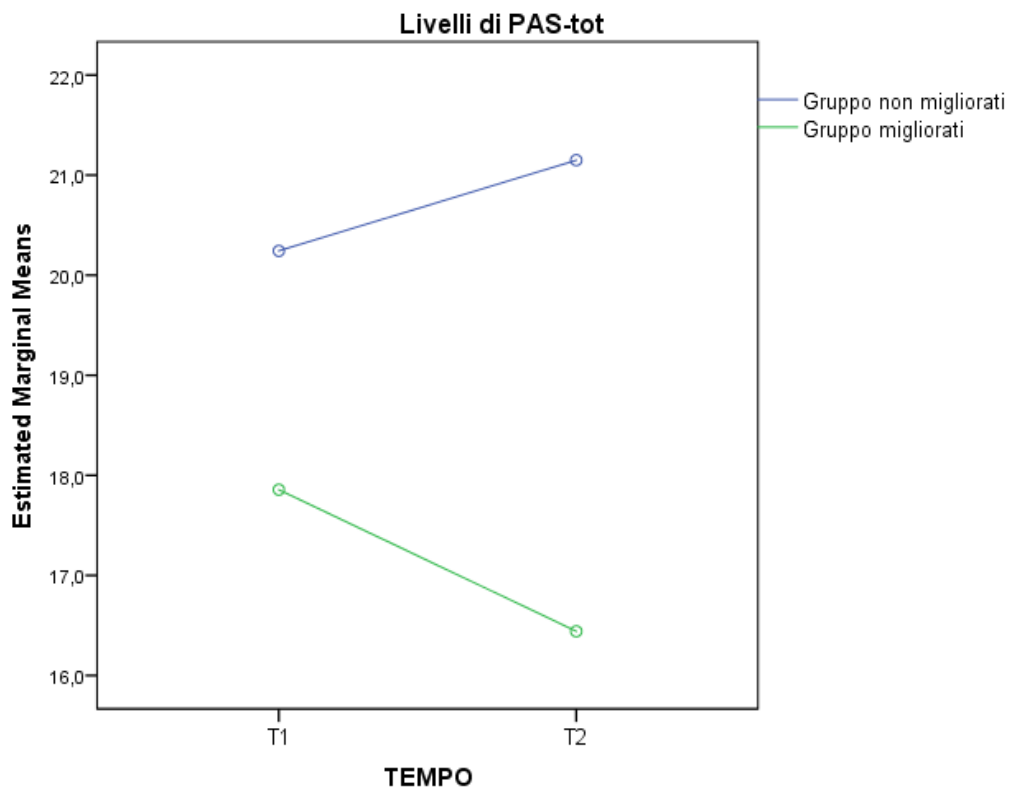
**PANNELLO H.** Livelli di Pain Catastrophizing Scale – total score (PCS-tot) nel tempo.



PANNELLO I. Livelli di Toronto Alexithymia Scale – total score (TAS-tot) nel tempo.



PANNELLO L. Livelli di Personality Assessment Screener – total score (PAS-tot) nel tempo.





---

Il presente documento è distribuito secondo la licenza Creative Commons CC BY, attribuzione.